ATLAS DE HEMOFILIA

MOMENTO MEDICO

ATLAS DE HEMOFILIA

Coordinador

Víctor Jiménez Yuste

Servicio de Hematología
Unidad de Hemostasia
Hospital Universitario La Paz. Madrid

MOMENTO MEDICO

©2013 Momento Medico s.r.l.

Momento Medico s.r.l.
Via Terre Risaie, 13, 84131-Salerno (Italia)
E-mail: info@momentomedico.es

ISBN: 88-8160-236-9

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los del coordinador o del patrocinador.
Todos los derechos reservados. Queda rigurosamente prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, sin permiso previo, por escrito, de la editorial.

ÍNDICE DE AUTORES

Carmen Altisent
Unidad de Hemofilia
Hospital Vall d´Hebron. Barcelona

Maria Teresa Álvarez Román
Servicio de Hematología
Unidad de Hemostasia
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Daniel Bernabeu Taboada
Servicio de Diagnóstico por Imagen
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Javier Batlle Fonrodona
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña

Mariana Canaro Hirnyk
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Son Espases
Palma de Mallorca

Faustino García
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Víctor Jiménez Yuste
Servicio de Hematología
Unidad de Hemostasia
Hospital Universitario La Paz. Madrid

María Fernanda López Fernández
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña

José Félix Lucía Cuesta
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Mónica Martín Salces
Servicio de Hematología
Unidad de Hemostasia
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Maria Eva Mingot Castellano
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Regional Universitario Carlos Haya.
Málaga

Ramiro Núñez
Unidad de Hemofilia
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla

María José Paloma
Servicio de Hematología
Complejo Hospitalario de Navarra

Sofía Pérez-Alenda
Departamento de Fisioterapia
Universidad de Valencia

Almudena Pérez Rodríguez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña

Felipe Querol Fuentes
Unidad de Hemostasia y Trombosis
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario y Politécnico la FE de Valencia

E. Carlos Rodríguez-Merchán
Servicio de Cirugía Ortopédica
Hospital Universitario La Paz. Madrid

José Antonio Romero Garrido
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Carmen Sedano
Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander

Mar Tapia Viñe
Servicio de Diagnóstico por Imagen
Hospital Universitario La Paz. Madrid

PRÓLOGO

En la era actual, regida por una amplia difusión y fácil acceso de la información a través de medios electrónicos para la mayoría de los profesionales de la salud, se ha dejado en un segundo plano el hecho de que gran parte del conocimiento se hace a través de la visualización de imágenes.

Prestigiosas revistas médicas en diferentes campos de la medicina, mantienen en su índice un espacio dedicado a imágenes que faciliten el entendimiento de datos relevantes de algunas patologías.

La motivación que nos impulsó al desarrollo del atlas, fue intentar cubrir un vacío en este tipo de publicaciones, y concretamente en el campo de las coagulopatías

Los diferentes aspectos de la Hemofilia y otras patologías hemorrágicas afines se han abordado de una forma resumida, actualizada y posiblemente más amable debido a la incorporación de un importante número de imágenes, gráficos y tablas. Adicionalmente y gracias al esfuerzo de los autores, y a la ayuda de las nuevas tecnologías, ha sido posible la creación de un banco de imágenes de inestimable ayuda para los profesionales dedicados a este campo.

Para llevar a cabo este reto, se ha contado con la participación de una parte importante de los expertos más relevantes a nivel nacional en el tema, cuyos conocimientos han enriquecido el objetivo que impulsó esta obra.

Esperamos que nuestra modesta contribución sea de utilidad a todos aquellos profesionales que de algún modo pueden estar implicados en el campo de las coagulopatías congénitas.

A nivel personal como coordinador de este tratado, quisiera dar las gracias a todos los colaboradores que han aportado su experiencia, conocimientos y profesionalidad en la confección del mismo. Sin ellos este trabajo hubiera sido impensable y no hubiera tenido razón de ser.

Agradezco a la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) su auspicio institucional y, no puedo olvidarme, de Baxter, S.L. por su apoyo incondicional en el desarrollo del atlas.

Me gustaría hacer una mención especial a Soledad Ruiz, Ramón Vicente y a Rosario Femenía por su entusiasmo desde el inicio del proyecto, así como a mis compañeros de trabajo que me han ayudado a conseguir que el atlas llegue a su fin.

Dr. Víctor Jiménez Yuste
Servicio de Hematología. Unidad de Hemostasia
Hospital Universitario La Paz. Madrid

ÍNDICE DE CONTENIDO

Índice de autores VII
Prólogo IX
Índice de contenido XI

BLOQUE 1

Laboratorio

Capítulo 1. Fisiología de la hemostasia 3
Introducción 3
Endotelio vascular 3
Hemostasia primaria 4
Coagulación 5
El sistema fibrinolítico 7

Capítulo 2. Laboratorio en coagulopatías 13
Introducción 13
Fase preanalítica 14
Métodos específicos para la valoraciónde la hemostasia primaria 15
Métodos específicos para la valoraciónde la hemostasia secundaria 19
Métodos para la valoración de la fibrinólisis 20
Pruebas globales de la hemostasia (PG) 22

BLOQUE 2

Hemofilia: clínica hemorrágica

Capítulo 3. Hemartrosis 35
Introducción 35
Hemartrosis aguda 36
Artropatía hemofílica 37
Tratamiento 40
Conclusión 42

Capítulo 4. Hematomas musculares **53**
Introducción 53
Tratamiento 55
Hematoma del iliopsoas 56
Pseudotumor hemofílico 56

Capítulo 5. Hemorragia cerebral **63**
Introducción 63
Frecuencia de aparición de las hemorragias cerebrales 63
Factores de riesgo 64
Relevancia del tipo de tratamiento: profilaxis frente a demanda 65
Formas de presentación 66
Tratamiento en pacientes hemofílicos sin inhibidor 66
Tratamiento en pacientes hemofílicos con inhibidor 67

Capítulo 6. Cirugía **73**
Introducción 73
Recomendaciones 74

Capítulo 7. Sangrados en otras localizaciones **83**
Introducción 83
Hematuria 84
Hemorragias gastrointestinales 85
Hemorragias de la cavidad oral 87
Manifestaciones hemorrágicas inusuales 88

BLOQUE 3

Hemofilia: tratamiento

Capítulo 8. Modalidades terapéuticas **97**
Introduccion 97
Modalidades terapéuticas 98
Tratamiento a demanda 98
Tratamiento profilactico 100
Tratamiento domiciliario 101
Tratamientos adyuvantes 101

Capítulo 9. Accesos vasculares **107**
Introducción 107
Tipos de accesos venosos 107

BLOQUE 4

Hemofilia: inhibidores

Capítulo 10. Inhibidores **121**
Introducción 121
Factores de riesgo 121
Diagnóstico 122
Tratamiento de inducción de inmunotolerancia 123
Tratamiento de los episodios hemorrágicos 124
Profilaxis 124
Cirugía 125

BLOQUE 5

Hemofilia: musculoesquelético

Capítulo 11. Sinoviortesis y cirugía ortopédica **135**
Introducción 135
Sinoviortesis radiactiva en hemofilia 136
Cirugía ortopédica en hemofilia 138
Conclusiones 142

Capítulo 12. Técnicas de imagen **149**
Artropatía hemofílica 149
Hematomas intramusculares 154
Pseudotumor hemofílico 155
Otras complicaciones 156

Capítulo 13. Rehabilitacion **167**
Resumen 167
Introducción 168

Papel de la rehabilitacion en la infancia ... 169
Evaluacion clinica ... 169
Evaluacion radiológica ... 172
Lesiones frecuentes en el paciente hemofílico ... 173
Conclusiones ... 176

Capítulo 14. Fisioterapia, ejercicio físico y deporte ... 187

Resumen ... 187
Introducción ... 188
La fisioterapia en el paciente hemofílico ... 188
Beneficios de la práctica regular de ejercicio físico y deporte en el paciente hemofílico ... 190
Recomendaciones sobre la práctica de ejercicio físico y deporte en la población hemofílica ... 190
Conclusiones ... 192

BLOQUE 6

Coagulopatias: situaciones específicas

Capítulo 15. Manejo del neonato ... 201

Introducción ... 201
Seguimiento del embarazo ... 202
Determinación de sexo fetal ... 202
Vía del parto ... 202
Monitorizaciones fetales durante el parto ... 203
Diagnóstico de hemofilia en el neonato ... 203
Pruebas metabólicas ... 203
Administración de vitamina K ... 204
Vacunación ... 204
Técnicas de imagen para detección de sangrado ... 204
Administración de concentrados de factor ... 205
Manejo de neonatos que puedan ser portadoras de la enfermedad ... 205

Capítulo 16. Mujer ... 217

Introducción ... 217

Menorragia y enfermedad de von Willebrand (EvW) 218
Menorragia en portadoras de hemofilia 221
Embarazo y parto en portadoras de hemofilia 221
Embarazo y parto en enfermedad de von willebrand 222

BLOQUE 7

Hemofilia adquirida

Capítulo 17. Hemofilia adquirida 231
Definición y conceptos básicos 231
Etiopatogenia 233
Cuadro clínico. Diagnóstico 234
Tratamiento 236
Factores pronóstico, morbimortalidad y recaídas 238

BLOQUE 8

Enfermedad de von Willebrand

Capítulo 18. Enfermedad de von willebrand 245
Introducción 245
Estructura, biosintesis y funciones biologicas del FVW 246
Diagnostico de la EvW 246
Clasificacion de la EvW 248
Aspectos moleculares del FVW 249
Tratamiento 249

BLOQUE 9

Otras coagulopatías poco frecuentes

Capítulo 19. Otros déficits 269
Introducción 269
Prevalencia 270
Sospecha diagnóstica 270
Pruebas diagnosticas de laboratorio 271

Estudio genético 272
Manifestaciones clínicas 273
Tratamiento 275

ÍNDICES

Índice analítico **289**

Índice de abreviaturas **297**

Bloque 1

Laboratorio

CAPÍTULO **1**

FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

Víctor Jiménez Yuste y José Antonio Romero Garrido

- Introducción
- Endotelio vascular
- Hemostasia primaria
- Coagulación
- El sistema fibrinolítico
- Figuras
- Artículos recomendados

INTRODUCCIÓN

La hemostasia es un proceso dinámico que permite al organismo detener el daño producido por una lesión a nivel vascular, mantener la sangre en un estado fluido en condiciones fisiológicas y finalmente retirar el coagulo formado tras la reparación del daño vascular. Para entender la fisiología es necesario describir sus principales componentes: el endotelio vascular, la función plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis.

ENDOTELIO VASCULAR

El revestimiento endotelial de la pared de los vasos participa de forma esencial en la prevención de los fenómenos trombóticos. Una de las funciones básicas del endotelio vascular es la de ser una barrera entre los elementos circulantes por el torrente sanguíneo, fundamentalmente las plaquetas y el subendotelio. Son las propias células endoteliales las encargadas de la síntesis de la membrana y la matriz subendotelial. Esta matriz subendotelial está conformada por una serie de proteínas, tales como el colágeno, la fibronectina y el Factor von Willebrand (FVW), que actúan ante la exposición de la matriz subendotelial tras la lesión vascular. Pero no

sólo debemos entender al endotelio como una cubierta protectora, las células endoteliales desempeñan un papel fundamental mediante una serie de procesos metabólicos en el control del tono muscular de los vasos, sobre las plaquetas y sobre los elementos que conforman la cascada de la coagulación. Las células endoteliales producen óxido nítrico y prostaglandina I_2 (prostaciclina), ambos elementos fundamentales en la relajación del músculo liso y la dilatación vascular.

El endotelio vascular es un elemento fundamental en la hemostasia en la que interaccionan de forma activa elementos reguladores en la prevención de fenómenos trombóticos, pero que bajo determinados estímulos tanto fisiológicos como patológicos, puede ser favorecedores de producir eventos procoagulantes (Figura 1.1).

HEMOSTASIA PRIMARIA

Las plaquetas circulantes normales son pequeñas células anucleadas, de forma discoidea que en condiciones fisiológicas circulan en la periferia de los vasos sin interaccionar entre ellas ni con la superficie endotelial, gracias fundamentalmente a la acción de las células endoteliales que producen inhibidores plaquetarios como la prostaglandina I_2 (prostaciclina) y óxido nítrico y además metabolizan agonistas plaquetarios como el ADP o la trombina a productos inactivos. Cuando tras una lesión vascular se expone el subendotelio vascular las plaquetas circulantes entran en contacto con la matriz subendotelial y se adhieren al colágeno expuesto en el subendotelio a través del receptor GPVI y al FvW a través de la GPIb-V-IX (Tabla 1.1). Esta interacción hace que las plaquetas inicien el proceso de activación y experimenten un cambio conformacional con la formación de pseudópodos. (Figura 1.2). La unión del GPIb-V-IX plaquetario al FVW provoca la transducción de la señal plaquetaria, tras lo cual se observa un cambio conformacional en otro receptor de integrinas, la GPIIb/IIIa. Los procesos fundamentales que se producen tras la interacción de las plaquetas con el subendotelio consisten básicamente en el cambio conformacional que se sufre la plaqueta, favoreciendo la expresión de la GPIIa/IIIb. Esta glicoproteína permite la interacción con el fibrinógeno, lo que facilita la agregación plaquetaria. Asimismo en las plaquetas se producen fenómenos de activación, a través de dos vías: la vía de los inositoles y la vía metabólica del ácido araquidónico. Lo que se obtiene a través de estás dos vías es la formación de segundos mensajeros, que se encargan a su vez de la transducción de las señales implicadas en la secreción y activación plaquetaria. Las plaquetas responden a la mayoría de los agonistas solubles a través de los receptores GPCR. La plaqueta tras su activación también ofrece una superficie para la generación de trombina por receptores específicos de los factores de coagulación FV, FXI y FVII, por la unión del FIXa, FXa y del complejo FVIII-FvW y a través de un fosfolípidos cargado negativamente como es la fosfatidilserina.

Tabla 1.1. Ligandos y receptores de adhesión plaquetaria

LIGANDO	RECEPTORES
FVW	GPIB—V-IX
Colágeno	alfa2/beta1 GPVI
Podoplanina	CLEC-2
FVW Fibronectina Fibrinógeno	alfa2b/beta3
Fibronectina Vitronectina	alfaV/beta3
Trombospondina	CD36
Fibronectina	alfa5/beta1
Laminina	alfa6/beta1

COAGULACIÓN

En el momento actual, la mayoría de los investigadores afirman que los mecanismos que regulan la coagulación se basan en la formación de complejos proteicos, consistentes en una serin proteasa (vitamina K dependiente) activada por un cofactor que facilita la unión a membranas, unido todo ello a una membrana (Figura 1.3). Aunque cada uno de estos complejos vitamina-K dependiente muestran una especificidad y actividad proteolítica discreta, los complejos tienen ciertos rasgos comunes.

Los principales mecanismos reguladores asociados con la expresión de los complejos de enzimas vitamina-k dependientes son los siguientes: la conversión de un cimógeno vitamina-K dependiente a una serin proteasa, la activación proteolítica de un pro-cofactor plasmático a un cofactor activo en el caso del FV y FVIII, o la expresión en la membrana de un cofactor de membrana integral en el caso del FT o trombomodulina, y la presentación de la superficie de membrana adecuada, bien vía daño celular, o bien vía activación de citocinas.

Así, se conoce que aproximadamente el 1% al 2% de las moléculas de FVII que circulan en la sangre se encuentran en forma activada por la acción sobre la Arg152 para alcanzar la serin proteasa FVIIa. Sin embargo, el sitio activo de esta enzima no es expresado de forma eficiente, a menos que se una al factor tisular (FT). Se ha observado, que en condiciones fisiológicas, el factor FVIIa sin FT no puede expresar actividad frente al FIX o FX (Figura 1.4).

El producto inicial del complejo formado por el FT-FVIIa en el lugar de la lesión es la conversión de FX en FXa. Este FXa puede generar una pequeña cantidad de trombina, mediante una reacción muy poco eficiente. Sin embargo una vez producida esta trombina y potencialmente el FXa formado, activan pequeñas cantidades de FV a FVa y FVIII a FVIIIa y activará del mismo modo a las plaquetas. Por otro lado, una vez que el FXa es generado, puede contribuir a activar al FIX mediante una reacción realizada por el complejo FVII-factor tisular.

Estas dos activaciones de pro-cofactores son esenciales para la formación de unas reacciones eficientes, FIXa-FVIIIa (Xasa intrínseca, la cual convierte FX en FXa, y FXa-FVa (protrombinasa), la cual convierte la protrombina en trombina. La via del factor IXa-factor VIIIa es aproximadamente 50 veces más eficiente que la activación del factor X por el complejo FVIIa-factor tisular. Además el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), un inhibidor de alta afinidad poco abundante existente en el endotelio y en las células vasculares, se une al producto del complejo FXa-FVIIa-FT, para limitar la producción de factor Xa y factor IXa a través de esta vía. Una vez que esto ocurre, el factor Xa sólo puede ser producido por el complejo factor IXa-factor VIIIa. De ahí la importancia de estas dos moléculas y la patología acompañante a sus deficiencias (Figura 1.6). La Trombina es la enzima fundamental que se genera en este proceso de la coagulación, que es capaz de transformar una proteína soluble como es el fibrinógeno, en una red polimérica insoluble como es la fibrina. Un efecto recientemente identificado de la trombina unida a la trombomodulina es su capacidad para inhibir la fibrinólisis mediante la activación del TAFI *(thrombin activable fibronolysis inhibitor)*.

La trombina procoagulante activa plaquetas, genera los fibrinopeptidos A y B del fibrinógeno, y activa al FXIII. La trombina se une a la trombomodulina que se expresa en las paredes de los vasos. Esta interacción hace que la trombina pase de ser de una enzima procoagulante a una enzima anticoagulante, activando a la proteína C que pasa a proteína C activa (PCA) que tiene como sustrato principal al FVa. Como consecuencia de la actuación sobre el FVa, la actividad del complejo protrombinasa finaliza.

El FVIIIa es también sustrato para la acción de la APC. Sin embargo la propia inestabilidad del FVIIIa hace que esta reacción sea irrelevante desde el punto de vista biológico. La proteína S también juega un papel predominante en el proceso de anticoagulación. Sin embargo aunque muchas de las funciones de la proteína S han sido definidas, ninguna de ellas ha mostrado de forma determinada el papel anticoagulante que juega esta proteína. Sin embargo de la patología derivada de su déficit se infiere que esta molécula juega un papel importante en la regulación de la anticoagulación sanguínea.

La antitrombina III actúa en diferentes puntos en la inactivación de la coagulación, para eliminar cualquier actividad procoagulante. Finalmente los heparansufatos de la pared vascular aceleran este proceso.

EL SISTEMA FIBRINOLÍTICO

El sistema fibrinolítico tiene como función la lisis de la fibrina depositada en el árbol vascular. Es un sistema reactivo a la activación de la coagulación y a la generación final de trombina. La plasmina, una serínproteasa, es la enzima principal de este sistema. En condiciones fisiológicas. Circula por el plasma humano en forma de proenzima; el plasminógeno. La transformación del plasminógeno en plasmina la llevan a cabo los denominados activadores del plasminógeno: el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el activador tipo uroquinasa (u-PA). La plasmina es una enzima inespecífica capaz de degradar a la fibrina, al fibrinógeno, a los factores de la coagulación V y VIII y a otros muchos sustratos. Para regular esta actividad proteolítica de la plasmina, el plasma humano posee un inhibidor muy selectivo y potente, llamado alfa2-antiplasmina. Los activadores del plasminógeno también están regulados por los inhibidores de los activadores del plasminógeno tipo I (PAI-1), tipo II (PAI-2) y tipo III (PAI-3). (Figura 1.7).

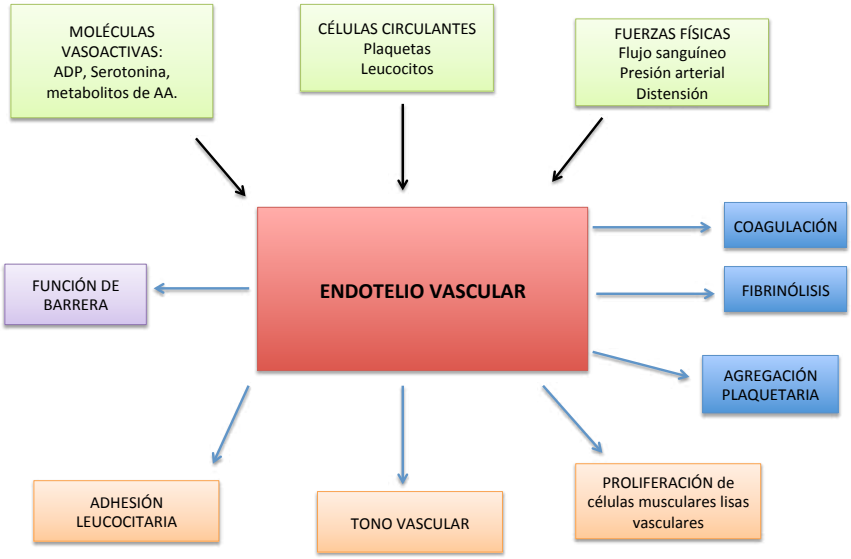


Figura 1.1
Funciones reguladas por el endotelio vascular.

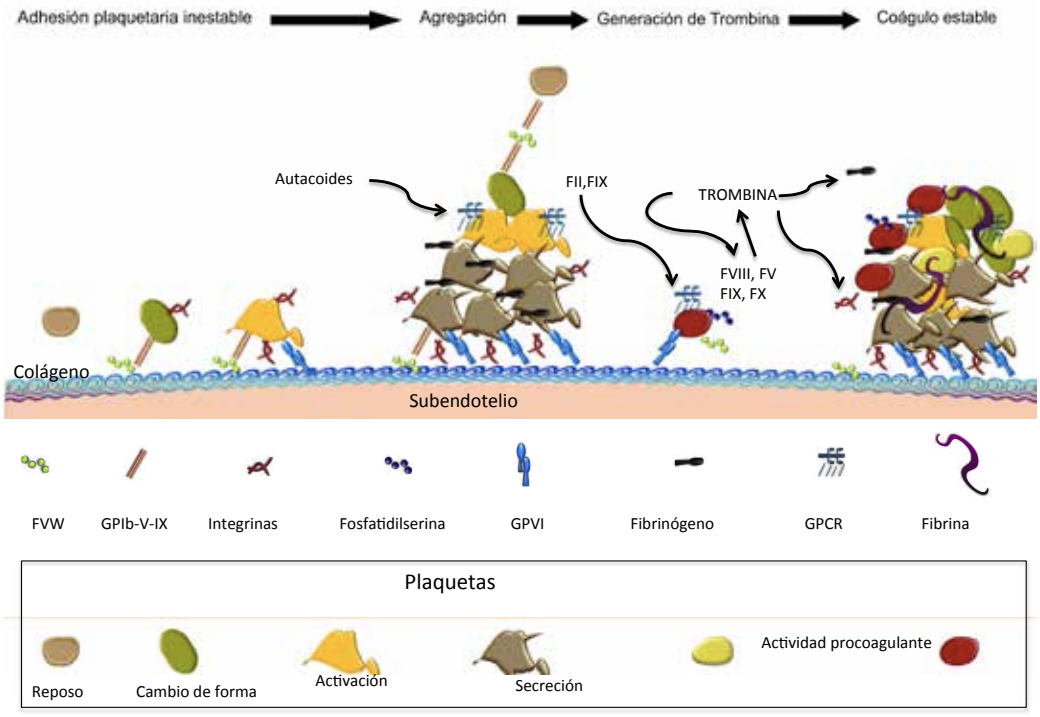


Figura 1.2
Cambios plaquetarios y formación de coágulo.

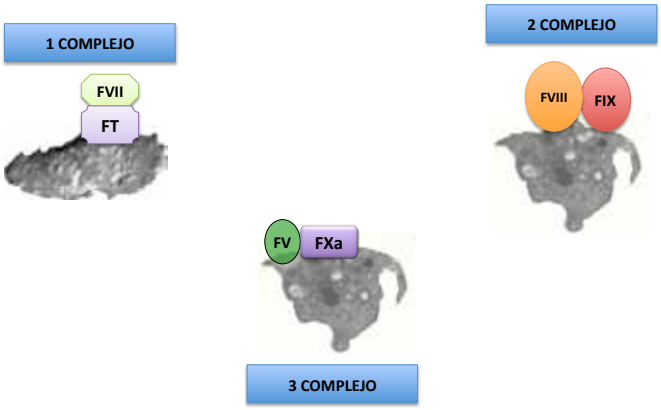


Figura 1.3
Complejos protéicos de la coagulación.

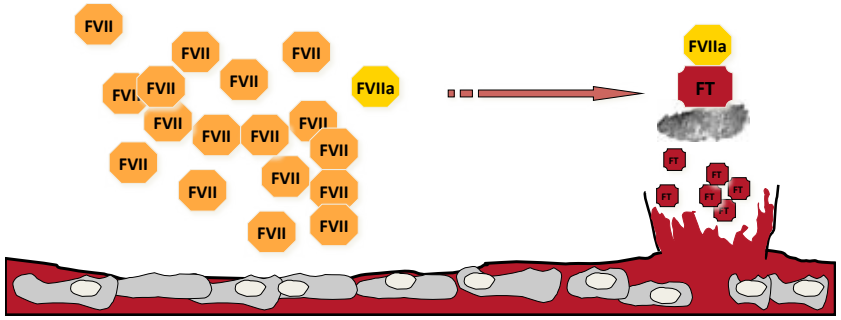


Figura 1.4
Unión del factor tisular al FVIIa.

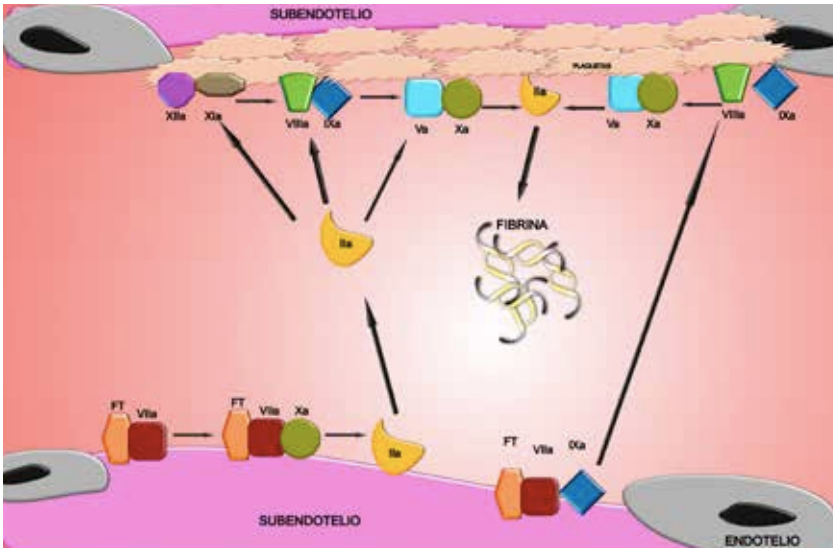


Figura 1.5
La cascada de la cogulación

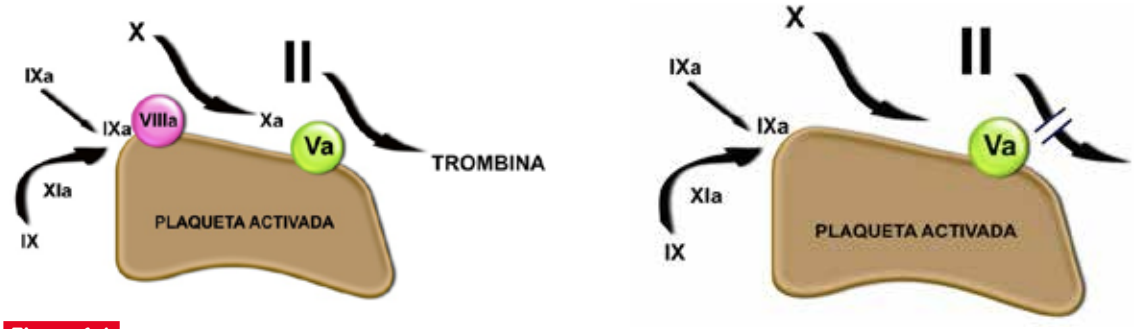


Figura 1.6

Generación de trombina en condiciones fisiológicas y en paciente afecto de Hemofilia A

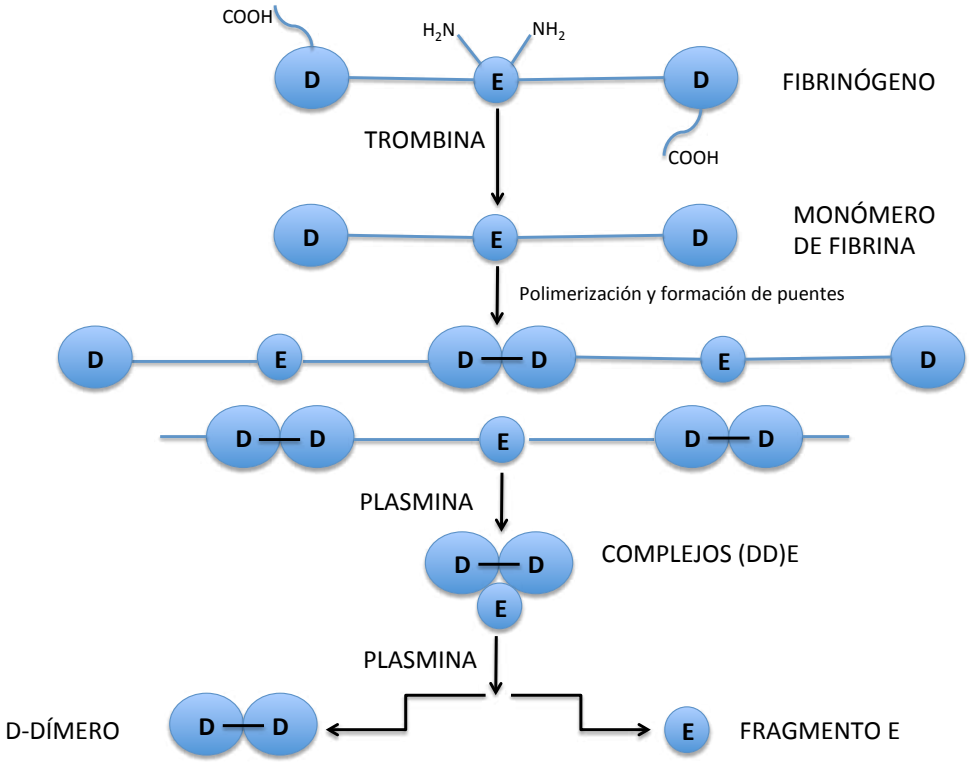


Figura 1.7

Formación y degradación de la fibrina

ARTÍCULOS RECOMENDADOS

1. Hillman RS. Hemostasis Normal In: Hillman RSA, K.A. Rinder, H.M., editor. Hematología en la practica clínica. 4 ed ed. Madrid: McGraw-HILL Interamericana de España; 2007:5-12.
2. Lawson JH, Butenas S, Mann KG. The evaluation of complex-dependent alterations in human factor VIIa. J Biol Chem 1992;267(7):4834-43.
3. Mateo JS, A. Fontcuberta J. Fisiología y exploración de la hemostasia. In: Sans-Sabrafen JBR, C. Vives Corrons JL editor. Hematología clinica. quinta ed. Madrid: Elsevier; 2007:659-82.
4. Mann KG. Biochemistry and Physiology of Blood coagulation. Thromb Haemost 1999;82:165-74.
5. Morrissey JH, Macik BG, Neuenschwander PF, Comp PC. Quantitation of activated factor VII levels in plasma using a tissue factor mutant selectively deficient in promoting factor VII activation. Blood 1993;81(3):734-44.
6. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma Ph. New fundamentals in hemostasis. Physiol Rev 2013; 93:327-358.

CAPÍTULO **2**

LABORATORIO EN COAGULOPATÍAS

María Teresa Álvarez Román, Mónica Martín Salces, Víctor Jiménez Yuste.

- Introducción
- Fase preanalítica
- Métodos específicos para la valoración de la hemostasia primaria
- Métodos específicos para la valoración de la hemostasia secundaria
- Métodos para la valoración de la fibrinólisis
- Pruebas globales de la hemostasia
- Figuras
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

El objetivo de los procesos hemostáticos es mantener un equilibrio entre los sistemas que evitan la hemorragia, como el de la coagulación, y los que evitan la trombosis, entre los que se encuentran el flujo sanguíneo, los anticoagulantes naturales y el sistema fibrinolítico. En la coagulación es común hablar de la hemostasia "primaria" y de la hemostasia "secundaria":

- La hemostasia primaria hace referencia a los procesos de interacción entre el sistema vascular (células endoteliales y subendotelio) y las plaquetas para formar el tapón plaquetario. Por tanto, las células implicadas en ella son las plaquetas, que modifican su estructura al activarse (Figuras 2.1 y 2.2), y las células endoteliales, con una importante función tanto en el proceso de la coagulación como en su inhibición[1].
- La hemostasia secundaria, se refiere a la formación de la malla de fibrina tras la activación de los factores de coagulación (Figura 2.3).

La fibrinólisis es el proceso mediante el cual el coágulo es lisado una vez que ha cumplido su función (Figura 2.4).

En este capítulo revisaremos mediante imágenes y figuras las técnicas que exploran cada una de estas fases.

FASE PREANALÍTICA

Es el manejo de la muestra antes de llegar al laboratorio teniendo esta fase una influencia decisiva en la fiabilidad de los resultados. El sexo, la edad, los biorritmos, la alimentación, los fármacos y las enfermedades concomitantes pueden influir en los resultados. (Tablas 2.1 y 2.2).

Tabla 2.1. Fase preanalítica

Obtención	**Postura corporal:** Se recomienda siempre la misma, pues hay variaciones de hasta un 20%
	Método de obtención: Torniquete no más de 60" a presión intermedia entre TAs y TAd
	Contaminación: Por tromboplastina tisular, que puede falsear los resultados
	Punto de punción: Mejor vena periférica de antebrazo
	Método de extracción: Vacutainer (método de vacío), no utilizando la 1ª muestra
	Anticoagulante utilizado: El más utilizado el citrato en proporción 1:10
Transporte y conservación	**Modo de transporte** dependiendo de la técnica a realizar
	Temperatura: Evitar altas temperaturas. Si se va a analizar inmediatamente se conserva a temperatura ambiente.
	Tiempo de conservación: PPP se congela a -20ºC para conservación a corto plazo y a -70ºC para largo plazo.
Procesamiento	**Separación:** Mediante centrifugación
	Alicuotado y distribución
	Pretratamientos: Congelación/descongelación

TAs: Tensión arterial sistólica. **TAd:** Tensión arterial diastólica. **PPP:** Plasma pobre en plaquetas.

En la tabla se recogen las condiciones adecuadas para la obtención, el transporte, la conservación y el procesado de las muestras.

Tabla 2.2. Estabilidad de los test de *screening* en diferentes condiciones de conservación (valores medios de 20 muestras)

	Inmediatamente después de la centrifugación	Después de 8 h con el plasma conservado a 20ºC	Después de 8 h con el plasma conservado a 37ºC
TP (%)	100	94	72
TTPa (s)	35,5	40,6	48

TP: Tiempo de protrombina. **TTPa:** Tiempo de cefalina.

En la estabilidad de estos test influyen tanto la temperatura como el tiempo. A altas temperaturas disminuye la actividad del TP y aumentan los segundos del TTPa. Estos cambios se deben a la reducción de la actividad de los factores. El factor que menos se ve afectado por el tiempo de conservación y la temperatura es el FVII. Siendo el más lábil el FVIII.

MÉTODOS ESPECÍFICOS PARA LA VALORACIÓN DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA

Tiempo de obturación

(CT, *del inglés closure time*). Se realiza con un analizador de la función plaquetaria, (PFA-100®, *platelet function analyzer*). Se encuentra alargado tanto en los trastornos que dificultan la adhesión y la agregación plaquetaria, como las alteraciones cuali o cuantitativas de las plaquetas o del Factor von Willebrand (FvW)[2]. (Tabla 2.3).

Tabla 2.3. Orientación diagnóstica según el tiempo de obturación.

Tiempos de Oclusión en el Platelet Function Analyzer (PFA-100)

	Patrón A	Patrón B	Patrón C	Patrón D
COL-ADP	Normal	Normal	Prolongado	Prolongado >300 s
COL-EPI	Normal	Prolongado	Prolongado	Prolongado >300 s
Orientación diagnóstica	Normal	"Aspirin like" Defectos de almacenamiento y/o liberación	Enfermedad de von Willebrand	Enfermedad de von Willebrand o deficiencias graves de glicoproteínas
Considerar	Si hay discrepancia entre patrón y puntuación de la clínica hemorrágica: a) Defectos almacenamiento y/o liberación; b) Enfermedad de vW-Normandy; c) Síndrome de Scott	Aspirina/ Antiinflamatorios	Pseudo-von Willebrand Trombocitopenia/Anemia Cirrosis/Uremia	Trombocitopenia Anticuerpos Síndromes mieloproliferativos
Estudios sugeridos	a) Estudios de Agregación/Liberación y detección de gránulos densos por ME; b) Binding FVIII-FVW; c) Consumo de protrombina	a) Estudios de Agregación con ácido araquidónico y U-46619; b) Estudios de liberación y detección de gránulos densos por ME; c) Metabolismo de la COX y metabolitos urinarios; d) Detección de salicilatos en orina	a) Estudios de agregación. Respuesta a la ristocetina*; b) Actividades FVIII, FVW: Ag, FVIII: RiCo; FVIII: Col; c) Composición multimérica; d) Genética molecular *Algunas variantes muestran aumentos de sensibilidad	a) Estudios de agregación; b) Actividades FVIII, FVW: Ag, FvW:RCo; FVIII: Col y composición multimérica; c) Citometría de flujo; d) Análisis de glicoproteínas en geles. Inmunobloting; e) Genética molecular

Tomado de Escolar *et. al.* Diagnóstico de las alteraciones del funcionalismo plaquetario

Considerando los valores del T. de obturación con los distintos agonistas, podemos orientar el diagnóstico y ver qué otras pruebas es preciso realizar.

Recuento de plaquetas y extensión de sangre periférica

Previamente a la realización de las pruebas anteriores, es importante efectuar un hemograma con el fin de descartar la existencia de una trombocitopenia que pudiera alterarlas. Si se detecta trombocitopenia pero no existe sintomatología hemorrágica, debe descartarse una pseudotrombocitopenia, falsa reducción en el recuento de plaquetas, generada por la presencia de un anticuerpo que en presencia de EDTA induce la agregación in vitro de las plaquetas. (Figura 2.5).

Estudios funcionales de las plaquetas

En caso de que el CT esté alargado, deben realizarse pruebas diagnósticas más específicas que valoren el estado funcional de los distintos elementos que participan en la función plaquetaria, permitiendo así identificar si la alteración es producida por anomalías de las glicoproteínas (GPs) de su membrana, por defectos en el almacenamiento o en la secreción de los gránulos, o alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico.

Estudios de agregación plaquetaria

Miden la capacidad de diversos agonistas (ADP, el colágeno, el ácido araquidónico, la epinefrina y la ristocetina) para inducir la agregación plaquetaria. La turbidimetría o método de Born (*light transmittance aggregometry*, LTA) es el método de referencia para la evaluación de la función plaquetaria (Figuras 2.6 y 2.7) se trata del registro óptico de la luz transmitida sobre plasma rico en plaquetas (PRP). Consiste en añadir un agente inductor de la activación plaquetaria a un PRP en una cubeta atravesada por un haz de luz. Cuando se produce la agregación, la solución de PRP se aclara aumentando la transmisión de la luz a través de la suspensión y, por lo tanto, de la cubeta. Estas variaciones se recogen ópticamente en un agregómetro y se registran en gráficas. El plasma pobre en plaquetas (PPP) es normalmente utilizado como señal basal, representando el 100% de transmisión de la luz mientras que el PRP se define como un 0% de la transmisión de la luz[3]. Otra técnica menos utilizada es la impedanciometría. Ambos métodos son semiautomáticos, lo que dificulta su estandarización[4]. Si el paciente tiene un patrón de agregación plaquetaria anormal, es necesario repetir el estudio al menos una vez para verificar los resultados. Los estudios de agregación plaquetaria nos orientan hacia defectos funcionales de las plaquetas, pero el diagnóstico preciso requiere otras técnicas, como la citometría de flujo.

Citometría de flujo (CMF)

Las técnicas de CMF son muy utilizadas para identificar y cuantificar las GPs y explorar la activación plaquetaria (Figura 2.8) Esta última se puede determinar mediante la detección de P-selectina en la superficie de las plaquetas o bien a través de la detección de neoepítopes de la GPIIb/IIIa inducidos por su unión al fibrinógeno. Asimismo, mediante incubación de las

plaquetas con mepacrina podemos detectar defectos de almacenamiento y liberación de los gránulos densos.

Estudio de enfermedad de von Willebrand (EvW)[5]

En la Figura 2.9 se muestra la clasificación de la EvW. El estudio de la misma incluye las siguientes pruebas diagnósticas:

Pruebas de cribado

Tiempo de obturación mediante PFA-100® (CT)

El déficit de FvW dificulta tanto la adhesión como la agregación plaquetaria, por lo que el CT se encuentra alargado en pacientes con EvW. Tiene una sensibilidad del 90% para detectar anomalías tanto cualitativas como cuantitativas del FvW siempre que sus niveles estén por debajo de un 25% no así en personas con niveles superiores a este valor. Por este motivo ha disminudo el entusiasmo inicial de la utilidad de PFA-100® como test de cribado en EvW[6].

Recuento de plaquetas

Es normal en todos los tipos excepto en el 2B, que presenta con frecuencia trombocitopenia moderada.

TTPa

Se alarga cuando el FVIII:C desciende por debajo de un 50%. Se encuentra muy prolongado en el tipo 3 y en el 2N. Sin embargo, pacientes con EvW de tipo 1 y otras variantes del tipo 2 distintas al 2N pueden tener niveles normales de FVIII:C. Así, un TTPa normal no excluye la EvW.

El valor de estos test de cribado es limitado, por este motivo si el paciente tiene un sangrado mucocutáneo significativo, se deberían realizar test específicos para llegar al diagnóstico.

Test específicos

Determinación del antígeno del factor de von Willebrand (FvW:Ag)

Miden mediante técnicas de ELISA la cantidad total de la proteína FvW (Figura 2.10).

Actividad del cofactor de la ristocetina del factor de von Willebrand (FvW:RCo)

Mide indirectamente la afinidad del FvW por la GPIb, y por tanto un aspecto funcional de dicho factor. El método agregométrico es el recomendado, pero debido a su limitada sensibilidad y por ser de ejecución engorrosa, se utilizan técnicas de ELISA, estas últimas pendientes de estudios amplios de validación internacional (Figura 2.11). Actualmente, se están evaluando con buenos resultados, técnicas más automatizadas para valorar la actividad del FvW[7].

Capacidad del FvW de unirse al colágeno (FvW:CB)

Es muy útil para diagnosticar los subtipos que carecen de los multímeros de alto peso molecular (2A y la mayoría de los 2B). Se mide por ELISA (Figura 2.12). Su mayor limitación es la falta de consenso en el tipo de colágeno a emplear, teniendo en cuenta que los resultados difieren según el tipo utilizado (I, III y VI).

Patrón multimérico

Realizado mediante electroforesis en gel de agarosa es útil para identificar los tipos y subtipos de EvW (Figura 2.13). Sin embargo, no se puede llevar a cabo rutinariamente en todos los laboratorios por ser una técnica compleja y difícil de estandarizar.

Titulación del FVIII:C

Se realiza mediante métodos coagulativos o cromogénicos.

Capacidad del FvW de unirse al FVIII (FvW:FVIIIB)

Mide, mediante ELISA o método cromogénico, la afinidad del FVIII por el FvW del plasma. Es muy útil para diferenciar la EvW de tipo 2N de la hemofilia A leve o moderada.

Test discriminativos

Agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA)

Mide la capacidad de agregación de las plaquetas en presencia de diferentes concentraciones de ristocetina. Su mayor utilidad es el diagnóstico del subtipo 2B, donde la agregación plaquetaria ocurre a bajas concentraciones de ristocetina (< 0,6 mg/mL).

Determinación del FvW plasmático unido a plaquetas

Nos permite diferenciar el tipo 2B (aumento de la afinidad del FvW por plaquetas normales) del de pseudoenfermedad von Willebrand (incremento de la afinidad de la GPIb de las plaquetas del paciente por el FvW normal).

Otras pruebas realizadas en laboratorios de referencia o de investigación son: la determinación del contenido plaquetario de FvW, estudio de proteólisis del FvW, determinación del propéptido o FvW:Ag II (ayuda a distinguir la EvW congénita de la adquirida), detección de anticuerpos contra FvW y análisis del ADN (Figura 2.14).

En una evaluación realizada por el Subcommittee von Willebrand Disease se concluye que, para un correcto diagnóstico de EvW, es necesaria la determinación del FvW:Ag, del FvW:RCo con o sin FvW:CB y del FvW:FVIIIB, y el análisis multimérico del FvW. Se insiste además en que el

FvW:CB no puede reemplazar al FvW:RCo porque ambos test son complementarios y pueden ser de utilidad para caracterizar a pacientes tipos 2A, 2M y 2B[8]. En la Figura 2.15 se muestra el algoritmo diagnóstico de la EvW.

MÉTODOS ESPECÍFICOS PARA LA VALORACIÓN DE LA HEMOSTASIA SECUNDARIA

A continuación se describen los métodos empleados para valorar la hemostasia secundaria. Para comprender los tres primeros, es necesario recordar la teoría clásica de la cascada de la coagulación que se muestra en la Figura 2.16.

Tiempo de protrombina (TP)

Explora la vía extrínseca de la coagulación, valorando la integridad del FVII, la vía común (FV y FX) y, en menor medida, el FII y el fibrinógeno (Figura 2.17). Este test también resulta de utilidad para explorar los factores vitamina K dependientes.

TTPa

Explora los factores implicados en la vía intrínseca y en la vía común (Figura 2.18). Se prolonga tanto en los déficits de los factores implicados como en presencia del anticoagulante lúpico.

Tiempo de trombina y tiempo de reptilase

Tiempo trombina (TT)

Valora el paso de fibrinógeno a fibrina. Está prolongado en casos de hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia, hiperfibrinólisis o en presencia de heparina (Figura 2.19).

Tiempo de reptilase (TR)

Valora también el paso de fibrinógeno a fibrina pero a diferencia del TT es insensible a la heparina, por lo que es muy útil para descartar la presencia de heparina en el plasma estudio (Figura 2.20).

Niveles de fibrinógeno

Se pueden determinar mediante los métodos coagulométrico, empleando trombina (método de Clauss), inmunológico o calculado como una derivada del TP[9].

Dosificación de factores

La mayoría se miden mediante técnicas coagulativas basadas en el TP, para los factores de la vía extrínseca, o TTPa, los de la vía intrínseca (Figura 2.21). Se emplean mezclas de plasma problema con plasma carente del factor que queremos dosificar y se mide el TP o TTPa correspondiente según el factor que se desea dosificar. Los resultados obtenidos se interpolan a una curva realizada con diluciones de un plasma de referencia. Para la determinación de algunos factores, como el FVIII, están disponibles técnicas cromógenicas en las que un sustrato, tras ser activado, genera un cambio de color que es medido fotométricamente a 405 nm (Figura 2.22). Se recomienda el método cromogénico especialmente para la valoración de los niveles de FVIII en pacientes tratados con concentrados de esta proteína[10, 11]. En la Figura 2.23 se muestra la comparación entre el método cromogénico y coagulativo.

Test de detección de inhibidores

Estudio de mezclas de la muestra a analizar con plasma normal

Indica si el TTPa o TP está alargado bien por una deficiencia de algún factor (al incubar plasma del paciente con plasma normal se acorta el tiempo previamente alargado) (Figura 2.24) o si, por el contrario, se debe a la presencia de un inhibidor (no se corregirá el TP o el TTPa)[12].

Método Bethesda

Es el método más utilizado para la cuantificación de inhibidores dirigidos contra un factor específico (Figura 2.25).

Existen otros métodos coagulativos o inmunológicos, como las pruebas específicas para el diagnóstico de anticuerpos antifosfolípidos, que deben ser realizadas antes incluso que muchas de las pruebas anteriormente comentadas, ya que pueden conducir a errores diagnósticos relevantes. Por ejemplo, antes de efectuar el método Bethesda debe descartarse la presencia de un anticoagulante circulante de tipo lupus, sobre todo en sujetos sin historia de coagulopatía previa.

MÉTODOS PARA LA VALORACIÓN DE LA FIBRINÓLISIS[13]

En la Figura 2.26 podemos ver la interacción de los diferentes componentes del sistema fibrinolítico.

Determinación de plasminógeno (Plg)

El método más utilizado para su cuantificación es el método funcional. Se incuba el plasma con un exceso de estreptocinasa (Sk). El Pg se activa mediante la Sk en presencia de fibrinógeno. El complejo Plg-Sk hidroliza un sustrato cromogénico liberando color, el cual es directamente proporcional a la cantidad de Plg.

Dímero D

Una vez que la plasmina actúa sobre la fibrina polimerizada insoluble, se generan los productos de degradación del fibrinógeno solubles (PDFs). Dentro de estos PDFs se encuentra el dímero D, cuya determinación es el test más utilizado en la práctica clínica. Se cuantifican mediante métodos inmunoturbidimétricos (utilizado en la mayoría de los laboratorios por su rapidez y por ser totalmente automatizable, aunque no dispone de una estandarización internacional), o por técnica de ELISA, siendo esta última el método de referencia[14].

Activador tisular del plasminógeno

Existen dos tipos de técnicas para medirlo:

Activador tisular del plasminógeno funcional (t-PA)

Consiste en medir la capacidad del plasma a estudio para activar el Pg, que dependerá únicamente del t-PA del paciente. Se añaden a la muestra monómeros de fibrina, plasminógeno y un sustrato cromogénico.

Activador tisular del plasminógeno antigénico

La técnica de ELISA es la más frecuentemente utilizada para su determinación.

α2-antiplasmina

Es muy difícil detectar su actividad en el plasma, ya que inhibe rápidamente la plasmina generada. La determinación se hace por método cromogénico mezclando el plasma problema con la plasmina en exceso. A la mezcla resultante que contiene plasmina residual se le añade un sustrato cromogénico y se mide la liberación de color, de tal forma que, a más liberación de color, menor actividad de α2-antiplasmina

Inhibidor de tipo 1 del activador tisular del plasminógeno (PAI-1)

Se determina generalmente por técnicas de ELISA.

Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI)

Se puede determinar por métodos antigénicos o cromogénicos

PRUEBAS GLOBALES DE LA HEMOSTASIA (PG)

Exploran el coágulo en su totalidad, a diferencia de los test clásicos, que ofrecen una imagen fija y estática de la coagulación, pues sólo miden el tiempo en el que se alcanza la cantidad suficiente de trombina (aproximadamente 10 nm o el 1% de su potencia real) para iniciar el coágulo, pero no el resto de las características del mismo. Sin embargo, las PG como los test de generación de trombina (TGT) y la tromboelastografía (TEG) exploran todas las interacciones entre las distintas proteasas, sus inhibidores y elementos celulares con mucha importancia en la coagulación, como las plaquetas. Por lo que reflejan de forma más adecuada tanto la tendencia hemorrágica como la trombótica[15].

TGT

Permite medir la cinética global de formación de trombina, no sólo durante la fase de inicio, sino también durante la fase de inactivación de la trombina formada. Actualmente existen varios métodos para realizar la técnica, siendo el más utilizado el CAT (*calibrated automated thrombin generation*), que monitoriza el potencial endógeno de trombina en tiempo real, visualizando los cambios en la generación de trombina en relación con el tiempo. (Figura 2.27)

Tromboelastografía

La técnica fue desarrollada en los años cuarenta y es modificada posteriormente por Sørensen. Esta técnica detecta cambios en la viscosidad y elasticidad durante el proceso de formación del coágulo, obteniendo una curva de la velocidad de formación del coágulo en la sangre total frente al tiempo Se evalúa la funcionalidad de las plaquetas, el fibrinógeno, los factores de la coagulación y el sistema de la fibrinólisis. Actualmente para su realización hay dos aparatos disponiblesTEG®5000 y ROTEM®Gamma (Figura 2.28)

En junio de 2012 el Subcomité de FVIII/IX de la ISTH en su reunión anual sienta las bases para la estandarización de estas técnicas, aunque se continúan utilizando sólo para investigación. Concluye que se necesitan más estudios comparando los resultados entre distintos laboratorios y su correlación con la clínica antes de que puedan ser recomendados para uso clínico.

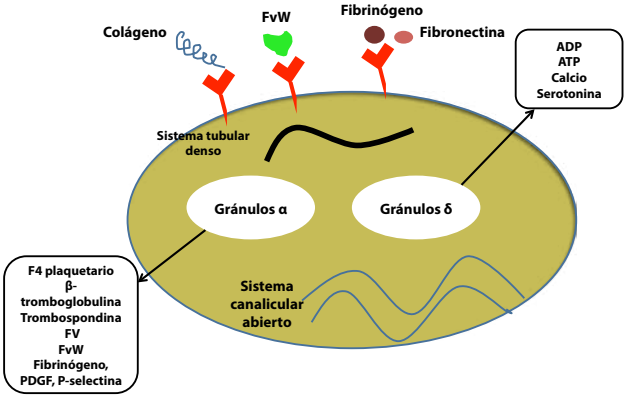


Figura 2.1

Estructura plaquetaria.

- Membrana: bicapa de fosfolípidos (PL) y glicoproteínas (GPs) ancladas que interaccionan tanto con otras células como con la matriz subendotelial.
- Contenido: gránulos α, gránulos δ o cuerpos densos y sistema tubular.
- Atmósfera periplaquetaria: con el factor 3 plaquetario y soporte fosfolipídico donde interaccionan las proteínas de la coagulación.

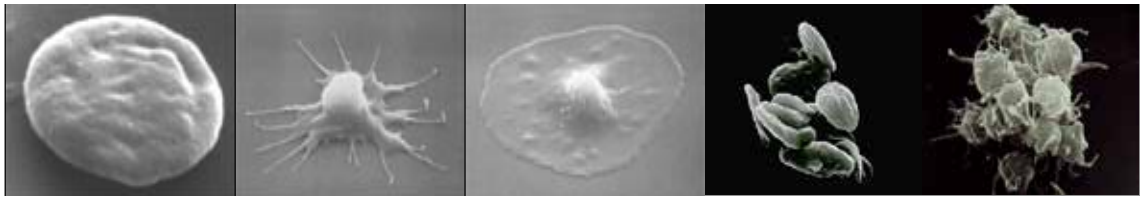


Figura 2.2

Cambios morfológicos de las plaquetas durante su activación.

En la figura se pueden observar las diferentes morfologías que adoptan las plaquetas durante el proceso de adhesión. En primer lugar la plaqueta en reposo, y posteriormente la emisión de pseudópodos que se produce tras su activación.

Tomado de Platelet Research Laboratory. G. Escolar. www.platel-research.org

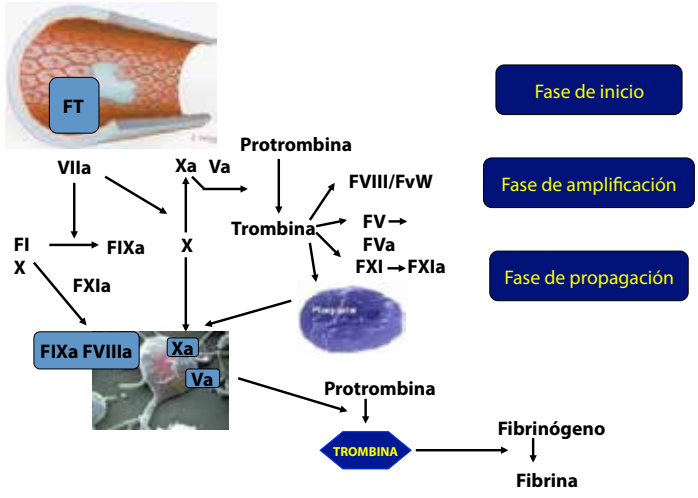


Figura 2.3

Hemostasia secundaria.

Teoría celular de la coagulación con tres fases: inicio, amplificación y propagación. Se inicia dentro de los vasos sanguíneos, cuando las células endoteliales, tras ser estimuladas, expresan el Factor tisular (FT) que activa al FVII. El complejo FVIIa-FT es capaz de generar pequeñas cantidades de trombina, la cual activa los factores V, VIII y XI así como a las plaquetas, que cambian su configuración y estructura, exponiendo PL cargados negativamente que servirán de anclaje a los factores de la coagulación, dando lugar a la "gran explosión de trombina" y al paso de fibrinógeno a fibrina.

Figura 2.4

Sistema de la fibrinólisis.

- Activación de la fibrinólisis: Existen dos activadores del plasmonógeno: el tPA, que regula la fibrinólisis intravascular, y el u-PA que regula la proteólisis extravascular.
- Inhibición de la fibrinólisis: Puede ocurrir a nivel de la plasmina o del plasminógeno. A nivel del plasminógeno actúan los inhibidores de los activadores del plasminógeno tipo I (PAI-1), tipo II (PAI-2), tipo III (PAI-3), siendo el PAI-1 el más importante. A nivel de la plasmina el principal inibidor es la α2-antiplasmina.

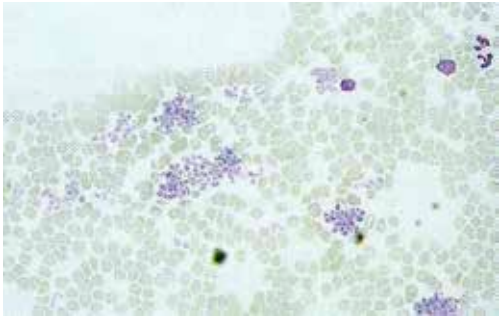


Figura 2.5

Extensión de sangre periférica con agregados.

En la extensión de sangre periférica podemos evaluar la existencia de agregados plaquetarios o de alteraciones morfológicas en alguna de las tres series hematológicas

Tomada de "Trombopenias y Trombocitopatías". N Pujol-Moix. En Sans-Sabafren, 5ª edición.

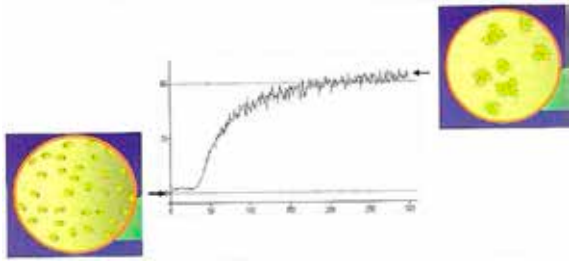


Figura 2.6

Método de Turbidimetría.

En la figura podemos observar el trazado agregométrico en PRP activado con colágeno. A tiempo 0 la agregación es de un 0% mostrando las plaquetas suspendidas en el PRP sin interaccionar entre ellas, no permitiendo el paso de la luz en el agregómetro. Cuando la agregación es máxima estos agregados permiten el paso de la luz entre ellos.

Tomado de "Diagnóstico de las alteraciones del funcionalismo plaquetario". Escolar G.

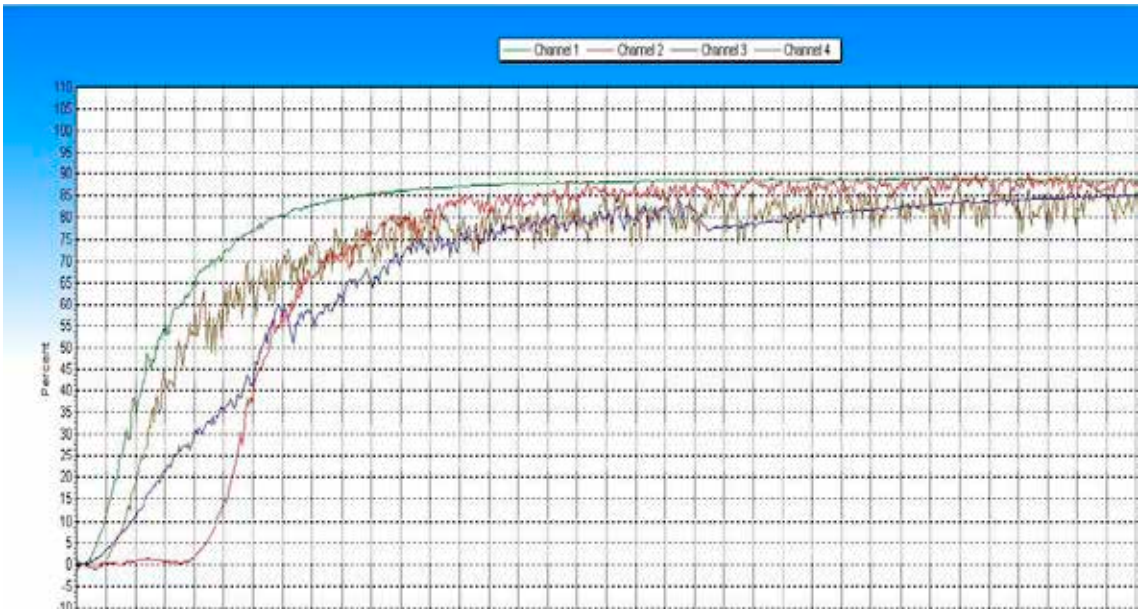


Figura 2.7

Curvas de agregación plaquetaria inducidas por diversos agonistas.

Las agregaciones normales inducidas por el ADP y la epinefrina muestran un patrón bifásico. Una primera agregación aparece por expresión de la GPIIbIIIa como respuesta directa a la unión del agonista con su receptor. La segunda onda es debida a la liberación de ADP y serotonina plaquetares, agonistas que a su vez, reclutan y activan nuevas plaquetas. En la agregación al ADP esta segunda fase se registra como irreversibilidad en la agregación inicial. Las agregaciones con ácido araquidónico o el colágeno se presentan en forma de una única onda.

Pruebas realizadas en el Laboratorio de Hemostasia del Hospital La Paz.

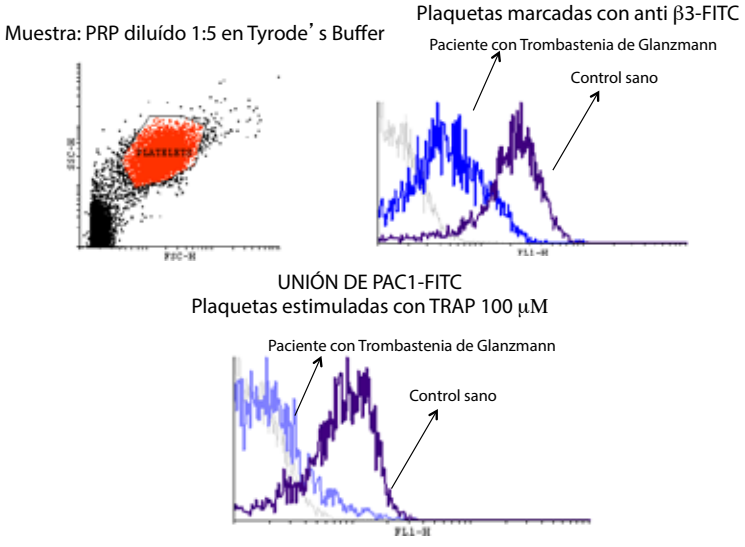

Muestra: PRP diluído 1:5 en Tyrode's Buffer
Plaquetas marcadas con anti β3-FITC
Paciente con Trombastenia de Glanzmann
Control sano
PLATELETS
UNIÓN DE PAC1-FITC
Plaquetas estimuladas con TRAP 100 μM
Paciente con Trombastenia de Glanzmann
Control sano

Figura 2.8

Citometría de flujo.

En esta figura podemos observar las plaquetas marcadas con antiβ3-FITC y su activación con PAC1. Se observa el comportamiento tanto en un control sano como en un paciente con tromboastenia de Glanzmann.

DÉFICIT CUANTITATIVO DE FvW

- **Tipo 1:** Déficit parcial de FvW
- **Tipo 3:** Déficit completo de FvW

DÉFICIT CUALITATIVO DE FvW

- **Tipo 2:** Déficit cualitativo de FvW
- **Tipo 2A:** Disminución de la función del FvW plaquetar dependiente, con ausencia de multímeros de alto peso molecular
- **Tipo 2B:** Aumento de la afinidad del FvW por la GPIb plaquetar
- **Tipo 2M:** Disminución de la función del FvW plaquetar dependiente, con presencia de multímeros de mayor tamaño
- **Tipo 2N:** Disminución de la afinidad del FvW por el FVIII

Figura 2.9

Clasificación de la Enfermedad de von Willebrand.

Adaptado de Sadler et al. Update on pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcomittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost 2006; 4:2103-14.

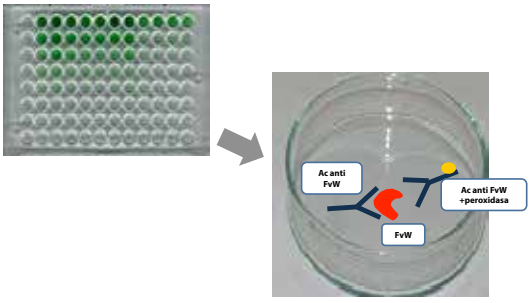


Figura 2.10

Determinación de antígeno von Willebrand por método ELISA

Se realiza mediante técnica de ELISA tipo sandwich, en los que un anticuerpo específico para el FvW humano, recubre los pocillos de poliestireno del kit. Se incuba el plasma del paciente en los pocillos, permitiendo que el FvW de la muestra se una al anticuerpo anti-FvW humano que recubre la superficie de los mismos. El FvW unido se cuantifica utilizando un anticuerpo anti-FvW humado marcado con peroxidasa. Se añade un sustrato cromogénico (tetrametilbenzamina) y peróxido de hidrógeno para que la reacción desarrolle color. Se mide mediante espectofotómetro la cantidad total de proteína que hay sin discriminar entre la que es funcionante y la que no.

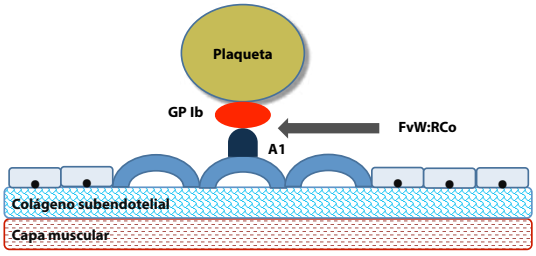


Figura 2.11

Actividad del cofactor de la ristocetina del factor de von Wilebrand (FvW:RCo).

Mide indirectamente la afinidad del FvW por la GPIb. Se realiza mediante técnicas de ELISA con anticuerpos monoclonales IgG que reconocen un epítope funcional de FvW. Está todavía considerada como la prueba más efectiva para permitir la detección de todos los subtipos de EvW (excepto el tipo 2N). El ratio FvWF:RCo/FvWF:Ag nos da mucha información acerca del subtipo de EvW.

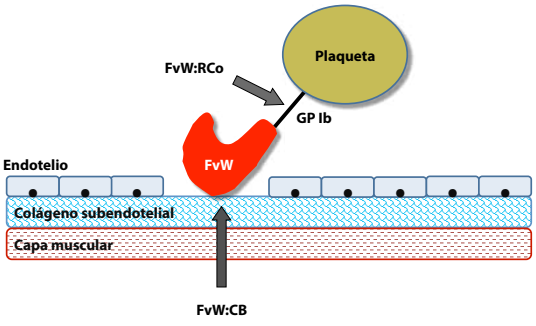


Figura 2.12

Determinación de la capacidad del FvW para unirse al colágeno.

Los niveles de FvW:CB son muy bajos en aquellos pacientes que han perdido los multímeros de alto peso molecular (los 2A y la mayoría de los 2B). Algunos investigadores han propuesto utilizar el FvW:CB en vez del FvW:RCo para medir la actividad del FvW, por ser más sensible y más fácil de realizar que el cofactor de la ristocetina. No obstante, todavía se desconoce el tipo de colágeno adecuado para la realización de la prueba. Además, no está claro su papel para detectar pacientes con EvW tipo 1 y la mayoría de los pacientes con EvW tipo 2M no son identificados con esta prueba. Así, el FvW:CB no debe reemplazar al FvW:RCo, sino que se recomienda el uso combinado de ambas pruebas.

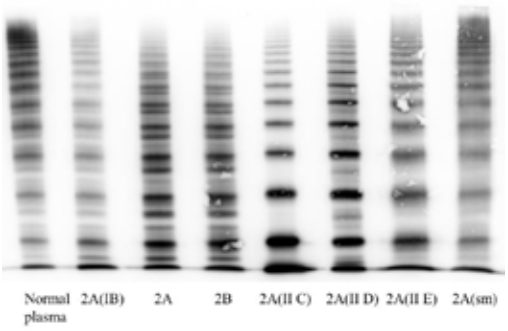


Figura 2.13

Patrón multimérico.

Existen geles de baja resolución con agarosa a 1'2% que permiten detectar alteraciones en el número de multímeros, así como geles de alta resolución con agarosa al 2'2% que permiten precisar defectos en la calidad de los multímeros.

Tomado de ISTH-SSC VWF Online Database.

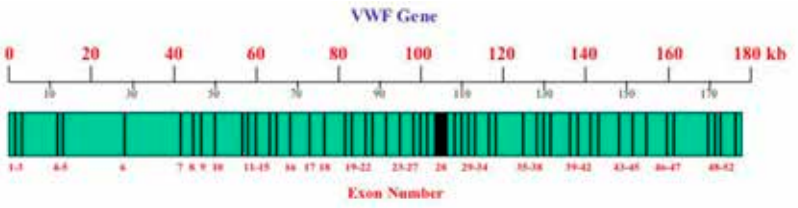


Figura 2.14

Estructura genética del FvW.

En esta figura vemos la estructura del gen que codifica el FvW, el cual se encuentra situado en el cromosoma 12. Los estudios genéticos en la EvW están muy avanzados en tipo 2 y 3 pero muy pobremente documentado en el tipo 1. El grupo Europeo ha realizado un estudio para intentar correlacionar el genotipo y el fenotipo en estos pacientes

Tomado de ISTH-SSC VWF Online Database.

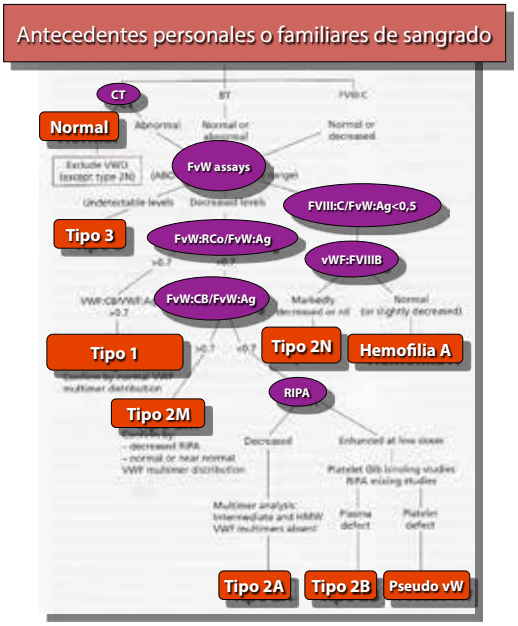


Figura 2.15

En la figura se muestra el algoritmo para el diagnóstico de la EvW.

CT: Closure time, del inglés T. de obturación.

Adaptado de Fressinaud E. et al. von Willebrand disease: biological diagnosis. Textbook of Hemophilia

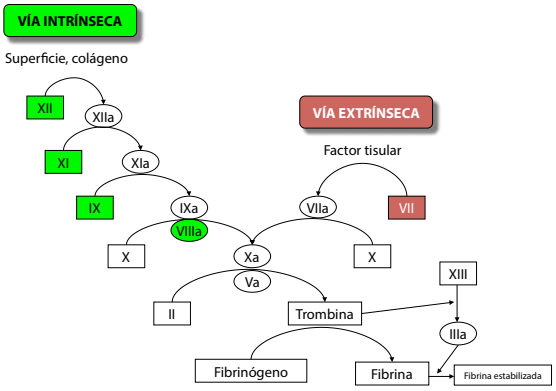


Figura 2.16

Cascada clásica de la coagulación.

Se observa la cascada clásica de la coagulación con la vía intrínseca y la vía extrínseca así como los factores implicados en ambas vías.

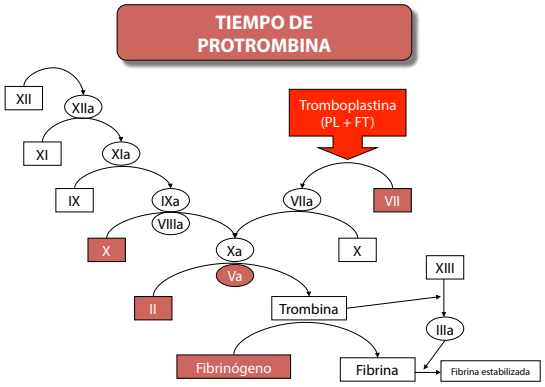


Figura 2.17

Tiempo de protrombina.

Se obtiene añadiendo al PPP tromboplastina tisular cálcica que aporta PL y FT. De esta manera, se activa directamente el FVII y, consecuentemente, toda la cascada de la coagulación. El TP se utiliza para el control de los fármacos antivitamina K, debiéndose expresar en estos casos como INR (international normalized ratio).

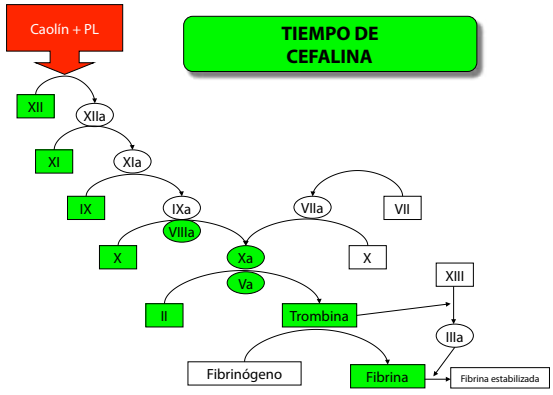


Figura 2.18

Tiempo de cefalina (TTPa)

Se realiza por método coagulativo y consiste en medir el tiempo de coagulación de un PPP al que se añade calcio, PL y un activador del sistema de contacto (caolín, sílice micronizada o ácido elágico). El resultado obtenido debe emitirse en cocientes (TTPa del paciente en segundos / TTPa en segundos de un plasma normal). Su sensibilidad varía dependiendo del tipo de PL utilizado, así como con las variaciones en el tiempo de incubación del activador/PL y el cloruro cálcico Se ha utilizado para monitorizar el efecto anticoagulante de la heparina no fraccionada.

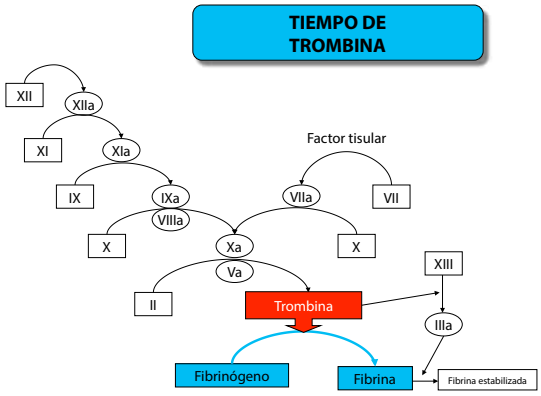


Figura 2.19

Tiempo de trombina.

Es el tiempo obtenido al añadir al plasma una concentración baja de trombina. Mide el tiempo que tarda en coagular un PPP al añadirle trombina de origen bovino o humano a baja concentración. Al igual que en las pruebas anteriores, los resultados se deben expresar en cocientes.

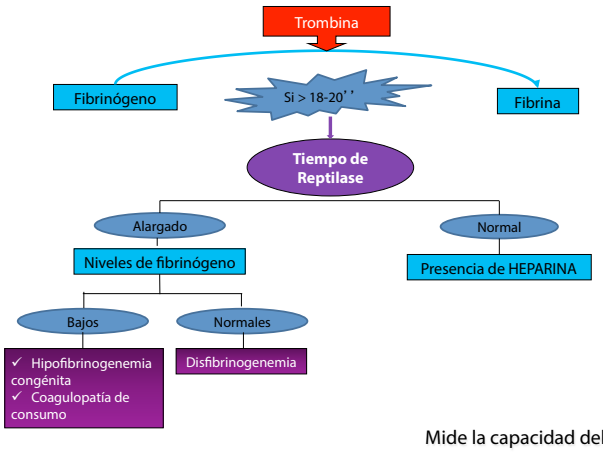
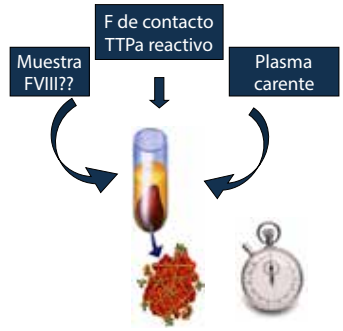


Figura 2.20

T. de reptilase.

Se obtiene al añadir a un plasma citratado una enzima proteolítica extraída del veneno de la serpiente Bothrops atrox, que genera fibrina a partir de fibrinógeno de forma directa. Si tanto el TT como el TR están alargados debemos determinar el fibrinógeno por los distintos métodos disponibles para diferenciar entre déficits cuantitativos (hipofibrinogenia) o cualitavivos (disfibrinogenemia).

Mide la capacidad del FVIII contenido en una muestra de **acortar el tiempo de formación de un coágulo** del plasma de un hemofílico A, tras una activación de la fase contacto y recalcificación.



SITUACIÓN IDEAL

La **cantidad de FVIII existente en la muestra** es la que debe influir como **único factor** en el resultado final, cuando todos los demás factores se hallan en exceso.

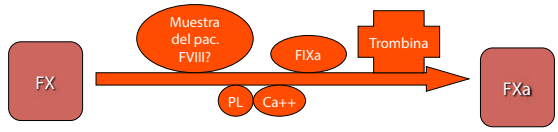
Figura 2.21

Determinación de FVIII mediante método coagulativo en una etapa (one-stage assay).

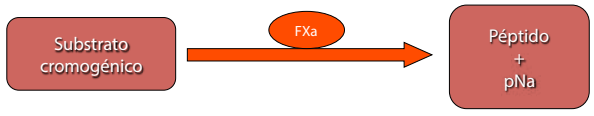
Mide la capacidad del FVIII, contenido en la muestra que queremos analizar, de acortar el tiempo de formación del coágulo de un plasma carente de FVIII, bien de un paciente con Hemofilia A grave o de un plasma deplecionado de FVIII por anticuerpos monoclonales. La cantidad de FVIII existente en la muestra a analizar, influye de manera tasa dependiente en el resultado final cuando los demás componentes de la reacción se hallan en exceso. El método en una etapa ha sido durante años el método de referencia preferido en la mayoría de los laboratorios gracias a su simplicidad y fácil automatización. Pero este método se ve influido por muchas variables (plasma carente de FVIII, activador, fosofolípidos, buffer, estándar utilizados…) lo que hace que exista una importante variabilidad intra e interlaboratorio.

1ª reacción: activación del FX dependiente de FVIII

Muestra a estudio incubada con trombina, FIXa, FX, Ca++ y PL



2ª reacción: mide la cantidad de FXa producido en la 1ª R



Hidrólisis de substrato cromogénico, liberación de color medido mediante espectrofotómetro a 405 nm

Figura 2.22

Cuantificación de FVIII por método cromogénico.

Consta de dos reacciones consecutivas. En la primera se produce la activación del FX dependiente de FVIII. En la segunda, se mide la cantidad de FXa producido en la primera reacción, utilizando el sustrato cromogénico (p-nitroanilina, p-NA). La hidrólisis de este sustrato cromogénico permite la formación de p-NA (generación de color) que puede ser medido por un espectrofotómetro a 405 nm. Este método es más sensible y presenta menos interferencias técnicas (los resultados no se alteran por anticoagulante circulante de tipo lupus o heparina), aunque también más costoso.

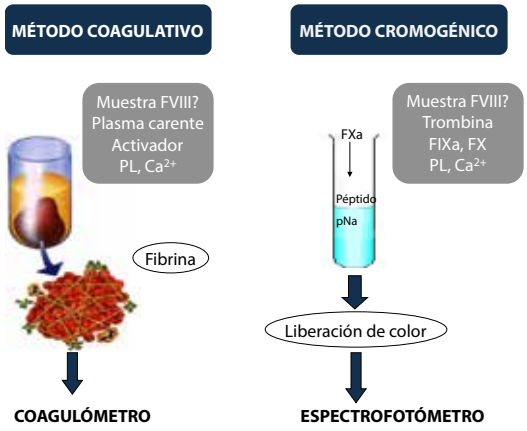


Figura 2.23

Comparación entre los métodos coagulativo y cromogénico.

En esta figura se exponen las características de los dos métodos.

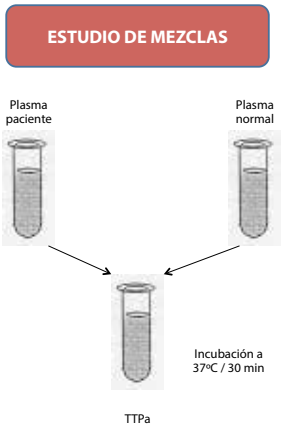


Figura 2.24

Estudio de mezclas.

Se realiza incubando el plasma del paciente con plasma normal (generalmente a una concentración 1:1) a 37ºC durante 30 minutos. En la muestra resultante se determina de nuevo el TTPa y, si se ha corregido tras la incubación, sugiere déficit de alguno de los factores de la coagulación evaluados con esa prueba. Si persiste la alteración tras la incubación es posible que exista un inhibidor.

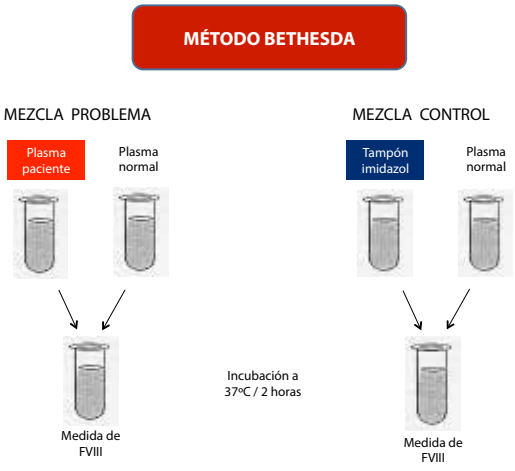


Figura 2.25

Método Bethesda.

Este método compara la actividad residual de FVIII en dos mezclas; una de plasma del paciente con plasma normal (mezcla problema) y otra de plasma normal con tampón imidazol (mezcla control) incubadas ambas durante dos horas a 37ºC. Si el paciente tiene un inhibidor, éste reducirá la actividad del FVIII presente en el plasma normal, por lo que la dosificación del FVIII en la mezcla problema será menor que la mezcla control. Sabiendo que 1 UB es aquella que es capaz de neutralizar el 50% del factor residual podemos inferir el título de inhibidor del paciente.

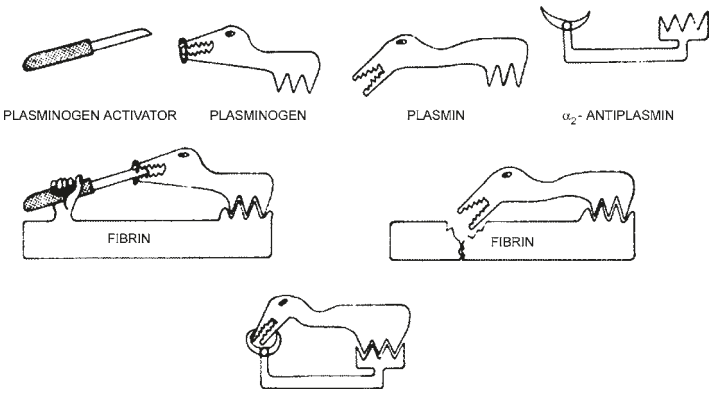
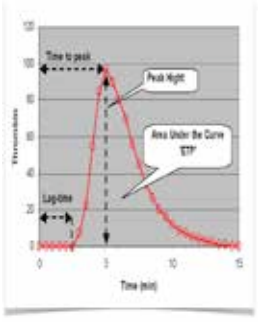


Figura 2.26

Interacción entre los diferentes componentes del sistema fibrinolítico

El sistema fibrinolítico es el encargado de lisar la fibrina que se encuentra en el interior del árbol vascular. La plasmina es considerada el principal enzima de este sistema. Ésta circula en el plasma en forma de proenzima, el plasminógeno. La transformación del plasminógeno en plasmina es realizada por los activadores del plasminógeno, t-PA y u-PA. A su vez el t-PA se activa por la fibrina y el endotelio. El ensamblaje de los componentes del sistema fibrinolítico sobre la fibrina produce la degradación de ésta. De tal forma que pasan la fibrina insoluble en productos de degradación de la fibrina que son solubles.

Tomado de Collen D et al. Tissue-type plasminogen activator: a historical perspective and personal account. J Thromb Haemost 2004, 2; 541-46.



Lag time: tiempo de inicio de generación de trombina. Es equivalente al tiempo de formación del coágulo.

Pendiente: formación de trombina por unidad de tiempo.

$$\text{Velocty Index (nM/s)} = \frac{\text{Peak thrombin}}{\text{TTP-lag time}}$$

TTP (Time to peak): Tiempo hasta el pico

Peak thrombin (pico): Máxima trombina formada

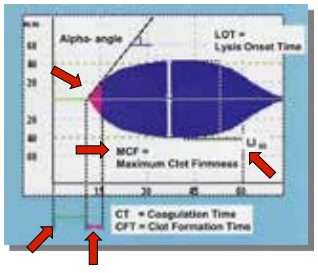
AUC (area bajo la curva) = ETP (Endogenous thrombin potential): cuantifica la acción que potencialmente puede ser realizada por la trombina: cuánta trombina y cuánto tiempo está activa.

Figura 2.27

Parámetros de los Test de generación de trombina.

En esta figura se detallan todos los parámetros de utilidad en los TGT entre los que destacan el pico máximo y el área bajo la curva.

Curva, parámetros de ROTEM®



CT — **Tiempo de coagulación**

CFT — **Tiempo de formación del coágulo**

α-angle — **Ángulo alfa**

MCF — **Firmeza máxima del coágulo.**

Ax — **Amplitud a un tiempo X**

LI30 — **Índice de lisis**

Figura 2.28

Tromboelastograma.

En esta figura se puede observar tanto el trazado del tromboelastograma como todos los parámetros que de él podemos obtener.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aird WC. Spatial and temporal dynamics of the endothelium. J Thromb Haemost 2005; 3(7): 1392-406.
2. Favaloro EJ. Utility of the PFA-100 for assessing bleeding disorders and monitoring therapy: a review of analytical variables, benefits and limitations. Haemophilia 2001; 7(2): 170-9.
3. Rechner AR. Platelet function testing in clinical diagnostics. Hamostaseologie 2011;31(2):79-87.
4. Cattaneo M. et al. Results of a worldwide survey on the assessment of platelet function by light transmission aggregometry: a report from the platelet physiology subcommittee of the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2009; 7(6): 1029.
5. Favaloro E.J. Diagnosis and classification of von Willebrand disease: a review of the differential utility of various functional von Willebrand factor assays. Blood Coagul Fibrinolysis 2011;22(7):553-64.
6. Branchford BR, Di Paola J. Making a diagnosis of VWD. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:161-7
7. Lasne D. et al. Screening for von Willebrand disease: contribution of an automated assay for von Willebrand factor activity. Haemophilia. 2012;18(3):158-63
8. Lee CA et al. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease: results from a prospective and blind study in 32 laboratories worldwide using lyophilized plasmas. J Thromb Haemost 2011; 9(1): 220-2.
9. Mackie IJ et al. Guidelines on fibrinogen assays. Br J Haematol 2003;121(3): 396-404.
10. Over, J., Methodology of the one-stage assay of Factor VIII (VIII:C). Scand J Haematol Suppl 1984; 41:13-24.
11. Yatuv R, Dayan I,. Baru M. A modified chromogenic assay for the measurement of very low levels of factor VIII activity (FVIII:C). Haemophilia 2006; 12(3): 253-7.
12. Kasper CK et al. Proceedings: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. Thromb Diath Haemorrh 1975;34(2): 612.
13. Rijken DC,. Lijnen HR. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. J Thromb Haemost 2009;7(1):4-13.
14. Righini M. et al. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. J Thromb Haemost, 2008; 6(7):1059-71.
15. Berntorp E, Salvagno GL. Standardization and clinical utility of thrombin-generation assays. Semin Thromb Hemost 2008; 34(7): 670-82.

Bloque 2

Hemofilia: clínica hemorrágica

CAPÍTULO **3**

HEMARTROSIS

María Fernanda López Fernández y Javier Batlle Fonrodona

- Introducción
- Hemartrosis aguda
- Artropatía hemofílica
- Tratamiento
- Conclusión
- Figuras
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La enfermedad articular debida a episodios hemorrágicos intra-articulares constituye la causa principal de morbilidad en los pacientes con hemofilia grave, y tiene un gran impacto sobre su calidad de vida. En 1892, Köning relaciona por primera vez la artritis observada en pacientes hemofílicos con las hemorragias intra-articulares, pero hasta y 1959 no se describe la historia natural del proceso[1]. Las características de las hemartrosis son la hinchazón, los depósitos de hierro en el tejido sinovial y subsinovial, la infiltración de los tejidos por neutrófilos, linfocitos y monocitos, la hipertrofia sinovial y el incremento de la vascularización tisular. Hemartrosis recurrentes, con expresiónes clínicas o subclínicas, conducen a la sinovitis hipertrófica, a la degradación cartilaginosa progresiva y a la lesión ósea que conlleva a una artropatía destructiva invalidante con dolor crónico y discapacidad funcional[2]. Aunque la sinovitis y artropatía se reducen significativamente con la administración profiláctica desde la edad temprana de la proteína deficitaria, en presencia de sinovitis activa la profilaxis no puede detener la progresión del deterioro articular. En estos casos deben utilizarse otros procedimientos como la sinovectomía isotópica o artroscópica. Cuando ya existe lesión cartilaginosa u ósea poco podemos hacer para restaurar la integridad anatómica.

HEMARTROSIS AGUDA

Las hemorragias articulares constituyen el 75-85% de todos los episodios hemorrágicos qué se producen en el paciente con hemofilia grave o moderada. El sangrado intra-articular procede de la membrana sinovial, originándose en el plexo subsinovial. Sin tratamiento, cualquier paciente con hemofilia grave experimentará hemartrosis a partir de los 23 meses de edad, unos seis meses después el primer episodio hemorrágico, y desarrollará una artropatía en la segunda o tercera década de la vida. No existen diferencias clínicas en este sentido entre pacientes con hemofilia A y B. Los pacientes graves sin tratamiento pueden llegar a sufrir hasta 30-35 episodios al año. El tratamiento profiláctico precoz mejora pero no elimina la enfermedad[3] (Figura 3.1). Cualquier articulación diartroidal de las extremidades puede sufrir hemartrosis (Figura 3.2). Por orden de frecuencia, la rodilla, el codo y el tobillo son las articulaciones más afectadas[4]. En estas localizaciones se producen el 80% de las hemartrosis en pacientes con hemofilia grave. La cadera, el hombro y la muñeca se ven menos afectadas, siendo inusual el sangrado de las pequeñas articulaciones de mano o pie.

Las hemartrosis espontáneas (Figura 3.3), secundarias a microtraumatismos sobre la sinovial, son más comunes en las articulaciones complejas, ya que la sinovial es el tejido originario del sangrado. Las amplias superficies sinoviales presentes en codo, rodilla y tobillo, y las fuerzas de rotación contribuyen a la aparición de la hemorragia. Las articulaciones con tendencia al sangrado recurrente han sido definidas como "articulaciones diana" y en ellas se observa un mayor daño articular. Actualmente los conceptos están cambiando al observarse pacientes sin antecedentes conocidos de hemartrosis que sin embargo han desarrollado artropatía hemofílica[5]. Esto sugiere que existen hemorragias subclínicas que pasan desapercibidas y que serían las responsables del daño articular (Figura 3.4).

La hemartrosis aguda se define como un episodio de instauración rápida de pérdida de movilidad, comparada con la existente previamente asociada a una combinación de los siguientes síntomas y signos: dolor o una situación inusual en la articulación, hinchazón palpable, calor en la piel y zona afectada e impotencia funcional (Figura 3.5). Muchos pacientes describen un "aura" prodrómica como leve molestia y sensación de hormigueo, seguida por una leve limitación articular que puede durar hasta una hora. El resangrado se define como: el empeoramiento del cuadro clínico o la reaparición de los síntomas en las 72 h siguientes a la finalización del tratamiento. Una articulación diana es aquella en la que se producen ≥3 episodios hemorrágicos en un periodo de seis meses.

ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

La artropatía hemofílica (AH) es la consecuencia de la extravasación repetida de sangre en las cavidades articulares y se caracteriza por dos rasgos fundamentales: la sinovitis crónica y la destrucción del cartílago. Es decir, la artropatía hemofílica presenta características inflamatorias y degenerativas (Figuras 3.6, 3.7 y 3.8), y tiene características comunes con la artritis reumatoide (AR) (Tabla 3.1). Usando microscopio electrónico se han observado depósitos de hierro en el 75% de las células de la capa íntima en pacientes con AH, frente un 25% de los pacientes con AR, siendo esta una de las características diferenciales más importantes entre ambas [6].

Los mecanismos biológicos por los que se produce el daño articular a partir de las hemartrosis, no se conocen en su totalidad, aunque la participación del hierro parece ser fundamental en el desarrollo de la sinovitis y el establecimiento de la cronicidad del proceso. Los depósitos de hierro secundarios a hemorragias intra-articulares de repetición, que no pueden ser eliminados, se almacenan en los sinoviocitos de la membrana sinovial, en forma de hemosiderina, que es claramente detectable por resonancia magnética (RM) (Figura 3.9) e incrementan la respuesta inflamatoria.

Tabla 3.1. Características de la artropatía hemofílica y de la artropatía reumática

	Artropatía hemofílica	**Artritis reumatoide**
Fisiopatogenía	Sangrado local	Autoinmune
Alteración genética	Sí	No, pero papelparcial del HLA DR4/1
Inflamación	Reactiva	Mediación inmune
Infiltración de células T	Posible	Sí
Defectos mesenquimales tardíos	Sí	Sí
Citocinas	Posibles	Ciertamente (TNF y otras)
Depósito de hierro	Abundante	Escaso
Tratamiento	Local	Sistémico inicialmente

TNF: Factor de necrosis tumoral. **HLA:** Antígeno leucocito humano

Sinovitis

La membrana sinovial forma parte de la cubierta interna de la cápsula sinovial articular. Es un tejido formado por una capa subíntima compuesta por tejido colágeno y vasos sanguíneos y linfáticos y, una capa íntima constituida por sinoviocitos A (macrófagos) y sinoviocitos B (fibroblastos). Estas células son las encargadas de sintetizar y segregar componentes del líquido sinovial que intervienen en la nutrición y lubrificación articular. En los sinoviocitos tipo A se condensa la hemosiderina procedente de la sangre reabsorbida tras las hemartrosis, presentando los sinoviocitos tipo B una mayor actividad metabólica. La sinovitis articular es un trastorno proliferativo del tejido sinovial que se inicia a las pocas horas de la extravasación de sangre en la articulación y se prolonga más allá de la retirada de los productos sanguíneos de la misma[7]. En hemartrosis agudas aisladas cuando la sinovial y los tejidos osteocondrales se exponen a la sangre se produce una reacción inflamatoria mediada por neutrófilos, monocitos y macrófagos que expresan factores de crecimiento que favorecen la migración, proliferación y remodelación del tejido dañado (Figura 3.10). Las hemartrosis agudas suelen resolverse en una semana, al ser la sangre progresivamente eliminada de la articulación por las células sinoviales y por los macrófagos[7,8]. Sin embargo, tras episodios recurrentes, se incrementan los depósitos de hemosiderina fagocitada favoreciendo la proliferación de células sinoviales, y la infiltración de monocitos y macrófagos que liberan citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tisular α (TNF-α) y las interleucinas (IL) 1-β, (IL-1β) y IL-6[9]. Estos mediadores inflamatorios son potenciados por la proliferación de sinoviocitos tipo B que, conjuntamente con el hierro, incrementan la proliferación de sinoviocitos tipo A o fibroblastos así como la neovascularización de la capa subíntima, produciéndose la hipertrofia de la sinovial[10] (Figura 3.11). La sinovitis hipertrófica es un tejido velloso, friable y muy vascularizado, lo que la hace más susceptible a posteriores hemorragias ante mínimos estímulos (Figura 3.12). Así, se inicia el círculo vicioso hemartrosis-sinovitis-hemartrosis que hará que una sinovitis aguda se cronifique. Con el tiempo la membrana sinovial pasará de ser un tejido hiperémico a convertirse en un tejido fibroso[11].

La sinovitis hemofílica se manifiesta clínicamente como una masa consistente palpable que corresponde a la sinovial engrosada. Es de suma importancia conocer las características clínicas que diferencian una sinovitis crónica de una hemartrosis, con el fin de establecer las pautas de tratamiento más adecuadas (Tabla 3.2)[12].

Destrucción articular

Se ha demostrado que la hemartrosis recurrente conduce a la destrucción articular, sin embargo se desconoce el número de episodios hemorrágicos intra-articulares necesarios para

Tabla 3.2. Diagnóstico diferencial entre hemartrosis y sinovitis crónica.

	Hemartrosis	Sinovitis crónica
Instauración	Aguda	Crónica
Dolor	Intenso	Leve
Exploración	Caliente, blanda, sensible	Caliente, consistente, inestable
Movilidad articular	Marcada limitación	Completa o ligeramente disminuida en los límites del recorrido
Contractura	En flexión (posición antiálgica)	No
Balance muscular	Inferior a 3	Prácticamente normal
Respuesta a tratamiento	Responde rápidamente a la administración de tratamiento hematológico sustitutivo. Escasa respuesta a medicación analgésica o antiinflamatoria	No responde rápidamente a tratamiento hematológico sustitutivo. Responde a corticoides o antiinflamatorios

causar un daño articular irreversible[7]. La destrucción del cartílago resulta de la producción de enzimas y citocinas proinflamatorias por monocitos/macrófagos que han infiltrado la membrana sinovial (Figura 3.10). Además, se ve favorecido por la distensión mecánica de la cápsula articular y el aumento de la presión intra-articular causada por la presencia de sangre, con un efecto directo lesivo sobre los condrocitos. Todo ello, induce a la apoptosis de los condrocitos y a la inhibición de la síntesis de proteoglicanos[13]. Además, los condrocitos activados por la IL-1β producen peróxido de hidrógeno, que aumenta el estrés oxidativo, y causa la pérdida irreversible de condrocitos[14]. El cartílago es entonces incapaz de restaurar la síntesis de matriz cartilaginosa, conduciendo a un daño articular permanente y progresivo. Estudios recientes muestran que el cartílago inmaduro es más susceptible al daño producido por la sangre que el cartílago maduro[15]. Con la progresión de la enfermedad se estrecha el espacio articular, y se producen osteofitosis, esclerosis subcondral, quistes óseos subcondrales (Figura 3.13), osteopenia (Figura 3.14) y deformidad articular. Por último, se desarrolla una artrosis incapacitante que tiene como resultado final una articulación fibrótica, destruida y anquilosada (Figura 3.15).

Clínicamente aparece una articulación voluminosa, dolorosa, con limitación del arco articular y deformidad acompañada de hipotrofia muscular. Otras complicaciones a largo plazo son la necrosis avascular, la condrocalcinosis y la artrosis precoz (Figura 3.16)

Tabla 3.3. Grados de sinovitis establecidos mediante ecografía	
Grado 0	Normal
Grado I	Capa sinovial con superficie lisa regular
Grado II	Capa engrosada con superficie irregular
Grado III	Presencia de vellosidades sinoviales

La valoración periódica del estado articular es crítica para el diagnóstico de la artropatía, instaurar y valorar estrategias terapéuticas y prevenir la progresión de la enfermedad articular. Existen sistemas de puntuación ortópedicos y de imagen con diferentes grados de validación, que serán abordados en otros capítulos de este libro. En las hemartrosis agudas las radiografías convencionales son de poca utilidad, y deben limitarse a pacientes con traumatismos cuando se sospecha la existencia de fracturas óseas. La ultrasonografía es una técnica fácilmente disponible, económica, no invasiva e inocua. Es ideal para detectar líquido intra-articular, valorar las características de la sinovial y de los tejidos blandos subyacentes. Además permite evaluar la respuesta al tratamiento y determinar el grado de sinovitis[16] (Tabla 3.3).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son la prevención de las hemartrosis, el tratamiento de la hemartrosis en sí, sus complicaciones y secuelas y, mantener y restaurar la función articular. La evidencia disponible pone de manifiesto que la profilaxis iniciada en edad temprana mediante tratamiento sustitutivo de la proteína deficitaria retrasa, y en muchos casos evita, la enfermedad articular[17]. Dos estudios prospectivos aleatorizados, JOS[3] y el ESPRIT[18], han demostrado la superioridad en términos de eficacia del tratamiento profiláctico sobre el tratamiento a demanda. Por lo tanto el mejor tratamiento de las hemartrosis y de la futura artropatía es su prevención.

Para detener la hemorragia se debe iniciar el tratamiento en cuanto el paciente note el "aura", y no esperar a la aparición de dolor o hinchazón[19]. Para evitar la demora en la instauración del tratamiento, que incrementa el riesgo de resangrado, la incidencia de sinovitis y el riesgo de artropatía, se recomiendan programas de autotratamiento domiciliario siempre bajo supervisión médica[20]. El tipo de hemofilia y su gravedad, la presencia de inhibidores, la gravedad del episodio, la frecuencia de episodios y su localización, el estado articular y la variabilidad de respuesta son criterios que siempre deben ser tenidos en cuenta. La terapia consiste en reponer la proteína deficitaria, con la dosis apropiada que permita obtener unos niveles hemostáticos de factor comprendidos entre 40-60%[19]. Si la hemorragia persiste es necesario administrar una segunda dosis a las 12 horas en pacientes con hemofilia A o a las 24 h en el caso de hemofilia B. Si la sintomatología persiste más de tres días debe descartarse bien la presencia de un inhibidor,

sinovitis, artritis séptica o una fractura. Los criterios de evaluación de respuesta al tratamiento se muestran en la Tabla 3.4[19]. Otras medidas de soporte son reposo articular con inmovilización de la articulación hasta la desaparición del dolor, elevación de la extremidad y posteriormente inicio de ejercicio de forma progresiva seguido de fisioterapia en los casos graves, con el fin de conseguir la extensión completa articular y minimizar la atrofia muscular. La aplicación de hielo para disminuir la temperatura de la articulación, mejora el dolor pero altera la hemostasia y prolonga el sangrado por lo que su uso actualmente es motivo de controversia[21]. En hemartrosis con gran acúmulo de sangre intra-articular debe considerarse la artrocentesis. La aspiración de sangre reduce significativamente el dolor y el daño articular (Figura 3.17), (Tabla 3.5).

Tabla 3.4. Criterios de respuesta al tratamiento en la hemartrosis aguda

Excelente	Resolución total del dolor a las 8 horas o completa resolución de los signos de hemorragia después de la dosis inicial y no requerimiento de tratamiento sustitutivo en las 72 h siguientes
Buena	Reducción significativa del dolor y/o mejoría de los signos de hemorragia en las 8 horas, pero requiriendo más de una dosis en las 72 h siguientes al inicio del tratamiento
Moderada	Reducción modesta del dolor y/o los signos de hemorragia después de la dosis inicial que hacen necesaria la administración de más de una dosis adicional en las primeras 72 h, para la completa resolución del cuadro clínico
Ninguna	Mínima o no mejoría o empeoramiento en las 8 horas siguientes a la administración de la dosis inicial

Tabla 3.5. Artrocentesis: indicación, precauciones y recomendaciones

Indicaciones	• Hemartrosis a tensión o grave • Hemartrosis que no mejora tras 24 h de tratamiento conservador • Dolor intenso mal controlado • Evidencia de compromiso neurovascular • Aumento de temperatura local inusual y/o de la temperatura sistémica u otros signos de infección (artritis séptica)
Recomendaciones	• Efectuarla precozmente: < 12 h del inicio del cuatro • Nivel hemostático Factor: 40-60% • Duración tratamiento sustitutivo: 48-72 h • Reposo 24-48 h • Inmovilización con compresión moderada. • Rehabilitación progresiva posterior • La punción debe efectuarse en condiciones de asepsia estricta y con aguja larga. • Si hemofilia con inhibidor utilizar agente *bypass*
Precauciones	• No debe efectuarse sin administrar previamente tratamiento sustitutivo o agente *bypass* (en pacientes con o alta sospecha de inhibidor) • Si no se dispone de concentrado de la proteína deficitaria en el centro, no debe efectuarse la artrocentesis, remitid al paciente a un centro especializado. • Si hay mala respuesta al tratamiento sustitutivo debe descartarse la presencia inhibidor.

Aunque el objetivo inicial del tratamiento es detener la hemorragia y prevenir el resangrado, el remodelamiento y la curación total de la articulación persiste hasta la resolución del proceso inflamatorio, siendo por tanto de suma importancia prolongar el tratamiento sustitutivo a demanda para prevenir el resangrado y permitir la recuperación de la sinovial (Figura 3.18). Las pautas de tratamiento y duración del mismo en pacientes con hemofilia sin o con inhibidor se indican en las Figuras 3.19 y 3.20. Aunque los antiinflamatorios no esteroideos y fármacos conteniendo ácido acetil salicílico deben evitarse en la fase aguda, ciertos inhibidores de la COX-2 pueden ser de utilidad en sujetos con síntomas de sinovitis crónica.

CONCLUSIÓN

La hemartrosis es la complicación hemorrágica más frecuente en pacientes hemofílicos y conlleva, tras varios episodios, a la destrucción progresiva de la articulación. Avances en el conocimiento de los procesos implicados en su desarrollo ponen en evidencia la necesidad de utilizar tratamientos intensivos que limiten o retrasan la progresión de la enfermedad.

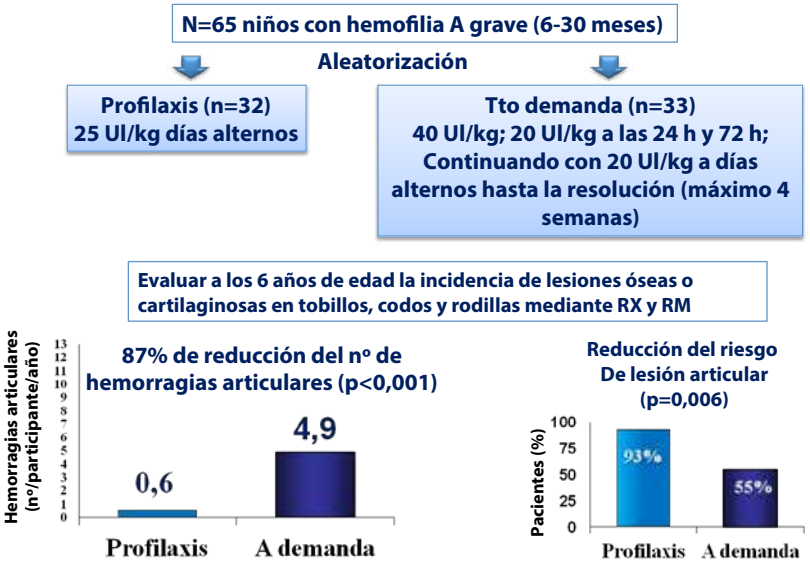

N=65 niños con hemofilia A grave (6-30 meses)
Aleatorización
Profilaxis (n=32)
25 UI/kg días alternos
Tto demanda (n=33)
40 UI/kg; 20 UI/kg a las 24 h y 72 h;
Continuando con 20 UI/kg a días alternos hasta la resolución (máximo 4 semanas)
Evaluar a los 6 años de edad la incidencia de lesiones óseas o cartilaginosas en tobillos, codos y rodillas mediante RX y RM
Hemorragias articulares (nº/participante/año)
87% de reducción del nº de hemorragias articulares (p<0,001)
0,6
4,9
Profilaxis
A demanda
Reducción del riesgo De lesión articular (p=0,006)
Pacientes (%)
93%
55%
Profilaxis
A demanda

Figura 3.1

Estudio JOS[3].

Estudio aleatorizado en el que se compara la incidencia de lesiones óseas o cartilaginosas en tobillos, codos y rodillas mediante radiografías y RM, en 65 niños con hemofilia A grave en programa de profilaxis o sometidos a tratamiento intensivo de los episodios hemorrágicos agudos. La profilaxis redujo un 87% el número de hemorragias articulares (p<0.001) y el riesgo de lesión articular (p=0,006) en comparación con el tratamiento a demanda.

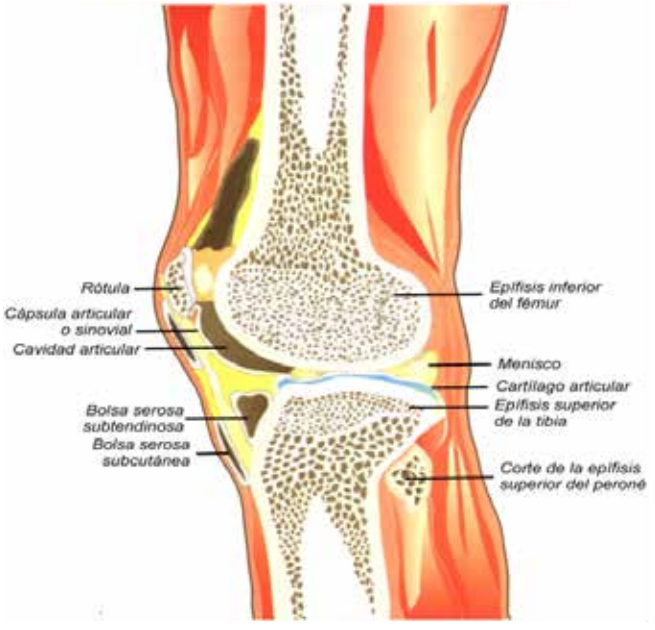


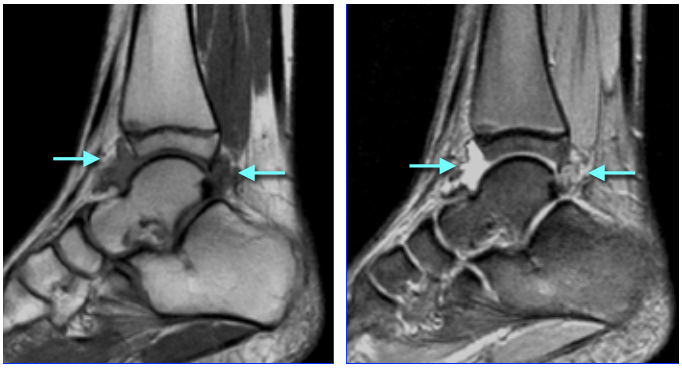
Figura 3.2

Esquema con las características anatómicas normales de la articulación de la rodilla

Figura 3.3

Varón de 14 años de edad con mala adherencia al régimen de profilaxis y hemartrosis aguda en la rodilla izquierda.

Entre 1994 al 2004: 11 hemartrosis



2004: RM de tobillo derecho

Figura 3.4

Paciente de 12 años de edad al que se le objetiva una hemartrosis subclínica en el momento de ser sometido a una resonancia magnética (RM) con motivo de seguimiento de artropatía.

Las flechas indican la presencia de hemorragia intra-articular en el tobillo derecho.

Figura 3.5

Gravedad de la hemartrosis y su expresión clínica.

Esquema en el que se indica las manifestaciones clínicas de las hemartrosis agudas según la gravedad de la hemorragia intra-articular.

Figura 3.6

Niño hemofílico con inhibidor de alta respuesta, que no se erradicó con inmunotolerancia, y que presenta hemartrosis aguda sobre una artropatía degenerativa bien establecida.

Figura 3.7

Paciente hemofílico adulto con artropatía hemofílica grave.

En la radiografía, obtenida en el preoperatorio de artroplastia total de rodilla, se aprecian los típicos cambios radiológicos degenerativos

Figura 3.8

RM de paciente con artropatía hemofílica grave de rodilla.

Se observa desestructuración articular y signos de artropatía degenerativa

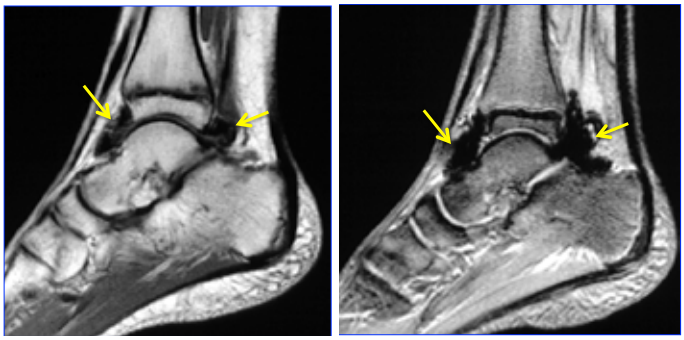


Figura 3.9

RM de tobillo en la que se observan áreas hipointensas en los recesos articulares anterior y posterior en relación con depósitos de hemosiderina.

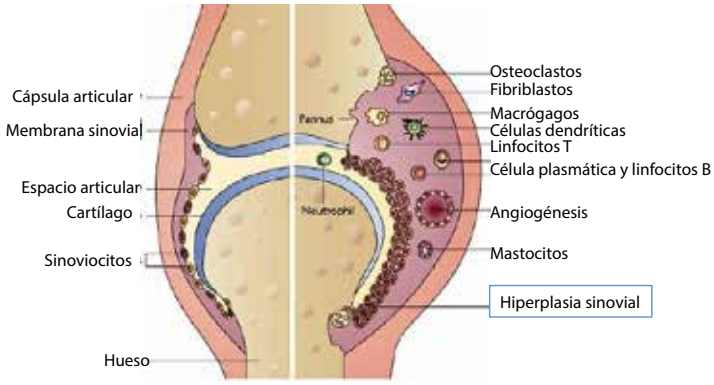


Figura 3.10

Esquema en el que se muestran los componentes celulares que participan en el desarrollo de la artropatía hemofílica

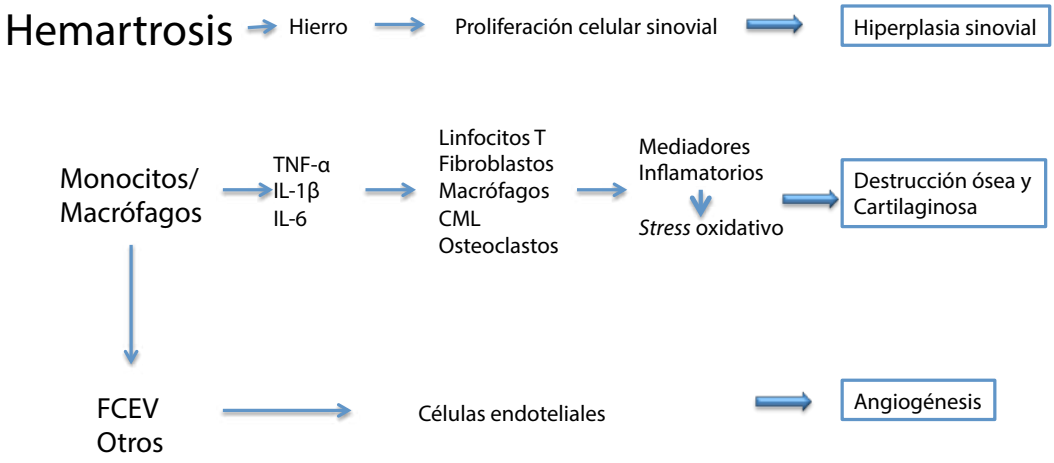


Figura 3.11

Cambios inflamatorios asociados a la hemartrosis.

TNFa: *factor de necrosis tumoral a.* ***CML:*** *células musculares lisas,* ***FCEV:*** *factor de crecimiento endotelial vascular.*

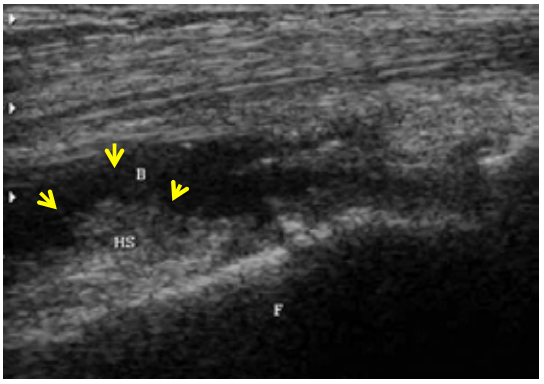


Figura 3.12

Ecografía en la que se observa hipertrofia sinovial en forma de vellosidad

Figura 3.13

RM de rodilla en la que se observa destrucción cartilaginosa significativa con erosiones óseas y quistes subcondrales.

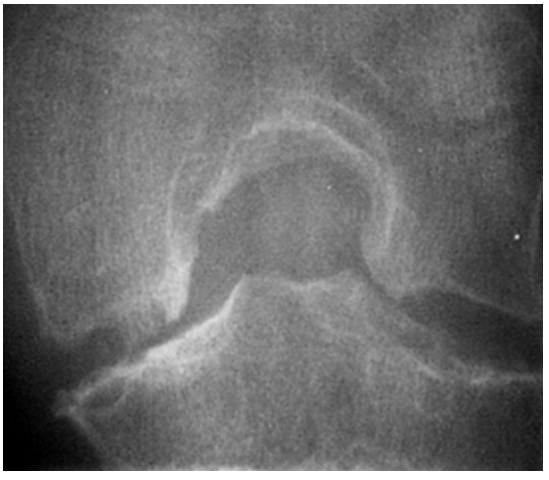


Figura 3.14

Radiografía de rodilla en la que se objetiva osteopenia con aumento del espacio intercondileo y erosión de los cóndilos femorales y platillos tibiales.

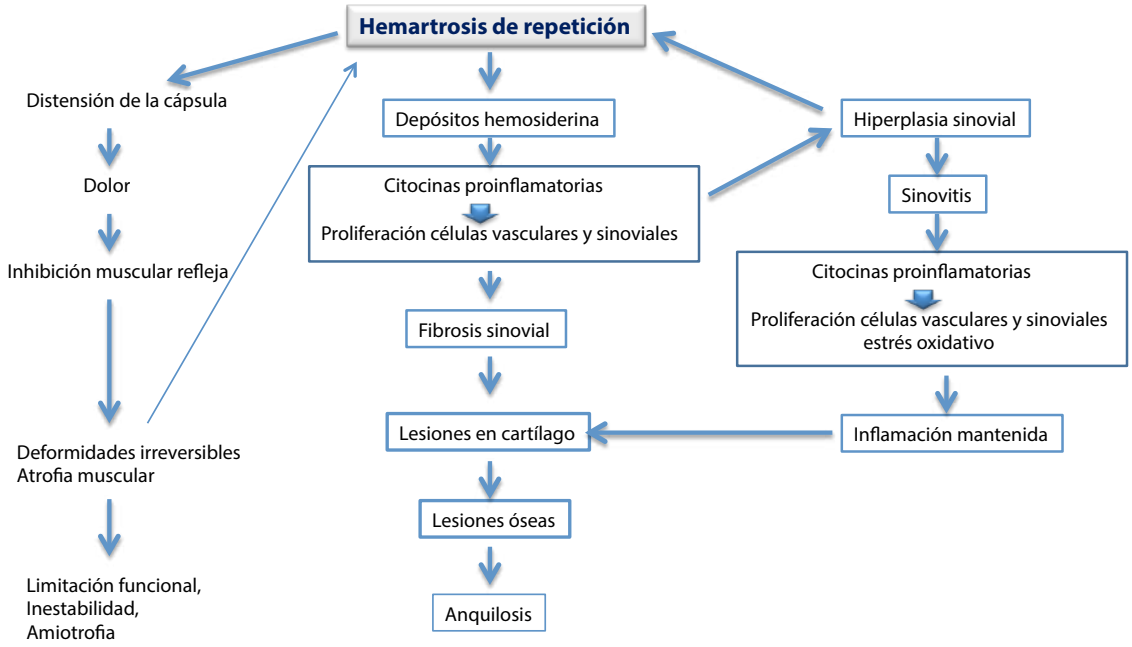


Figura 3.15

Esquema de los mecanismos implicados en el desarrollo de la artropatía hemofílica debida a hemartrosis de repetición.

Figura 3.16

Radiografías pre y post artroplastia de cadera derecha en paciente de 46 años con hemofilia A grave y artropatía degenerativa grave.

Figura 3.17

Artrocentesis en paciente hemofílico con artropatía hemofílica y hemartrosis aguda.

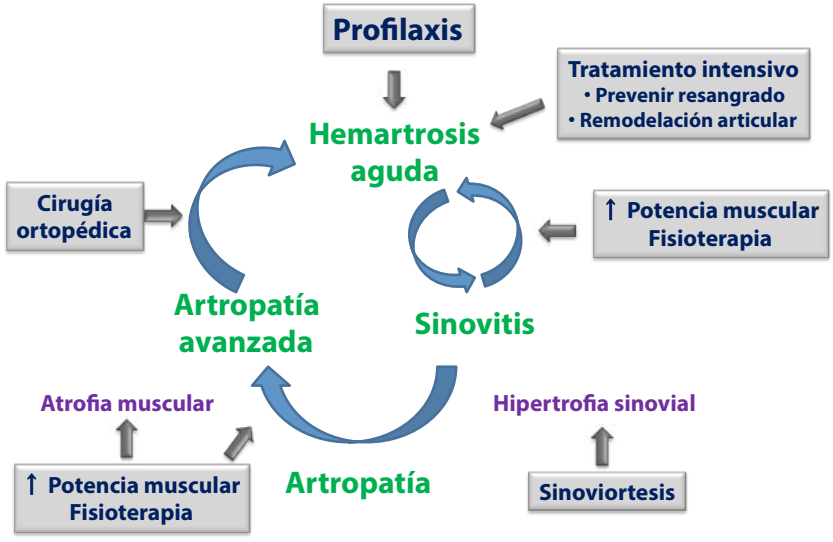


Figura 3.18

Estrategias terapéuticas para optimizar la función articular tras hemartrosis agudas puntuales o de repetición que conllevan a la artropatía hemofílica grave degenerativa e invalidante.

En los estadios iniciales de la lesión articular es de vital importancia permitir la recuperación total de la sinovial tras la hemorragia intra-articular aguda. Ello evitará la sinovitis y la hipertrofia sinovial para evitar que se produzca un circulo vicioso hemartrosis-sinovitis-hemartrosis. El seguimiento de la evolución mediante ecografía es de gran ayuda para valorar el grado de afectación sinovial. Si se objetiva hipertrofia sinovial con hemartrosis recurrentes la sinoviortesis es la mejor opción. En todos los casos la rehabilitación progresiva es de gran ayuda para evitar contracturas de tejidos blandos, atrofia muscular y deformidades angulares y, mejorar la movilidad de la articulación. En los estadios finales del proceso la cirugía ortopédica es la mejor opción.

Control de la hemorragia	**Tratamiento sustitutivo hasta desaparición del dolor**
Prevención del resangrado Fase de sinovitis	**Hasta recuperación completa de la sinovial: desaparición hinchazón y recuperación de la movilidad.**

Hemofilia sin inhibidor		
Profilaxis		Control de la hemorragia: 40 UI/kg. Si persiste dolor 20 UI/kg a las 12-24 h hasta cese del dolor Prevención sangrado : 20 UI/kg/día: ≥ 3 días. Continuar con la profilaxis En hemartrosis graves valorar artrocentesis y rehabilitación
"A demanda"	**Sin o con mínima afectación articular**	Control de la hemorragia: 40 UI/kg. Si persiste dolor 20 UI/kg a las 12-24 h hasta cese del dolor Prevención sangrado : 20 UI/kg/día: ≥ 3 días. 20 UI/kg a días alternos: 4 semanas.
	Con afectación articular	Control de la hemorragia: 40 UI/kg. Si persiste dolor 20 UI/kg a las 12-24 h hasta cese del dolor Prevención sangrado : 20 UI/kg/día hasta la recuperación completa de la sinovial 20 UI/kg a días alternos: 4-8 semanas. + fisioterapia

Figura 3.19

Tratamiento intensivo de la hemartrosis aguda en pacientes con hemofília A sin inhibidor, sometidos a profilaxis o recibiendo tratamiento a demanda en caso de episodios agudos.

La finalidad del mismo es el control de la hemorragia definido como el cese del dolor y la recuperación completa de la sinovial para prevenir los resangrados. La duración del tratamiento intensivo va a depender de la gravedad de la hemartrosis, de la respuesta al tratamiento inicial, el estado articular previo y del régimen terapéutico del paciente. En los tratados a demanda deben valorarse periodos más o menos prolongados de profilaxis secundaria asociados a rehabilitación.

Hemofilia con inhibidor		
CCPa	Niños y adultos	50-100 UI/Kg/12-24h, hasta la resolución del episodio.
rFVIIa	Niños	90-120 µg/Kg/2-3h, hasta la resolución del episodio. Posibilidad de primera dosis de 150-300 µg/Kg. Para episodios leves o moderados: dosis única de 270 µg/Kg.
	Adultos	90-120 µg/Kg/2-3h, hasta la resolución del episodio. Para episodios leves o moderados: dosis única de 270 µg/Kg.

Figura 3.20

Tratamiento de la hemartrosis en pacientes con hemofilia e inhibidor con agentes de baipás.

Adaptado de Guía Terapéutica Hemofilia publicada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Noviembre 2012.

BIBLIOGRAFIA

1. Swanton MC. Hemophilic arthropathy in dogs. Lab Invest 1959; 8: 1269–77.
2. Forsyth AL, Rivard GE, Valentino A et al. Consequences of intra-articular bleeding in haemophilia: science to clinical practice and beyond- Haemophilia 2012;18 (4): 112-119.
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 2007;357:535-44.
4. Rodriguez NI, Hoots WK. Advances in hemophilia: experimental aspects and therapy. Pediatr Clin North Am 2008;55:357–76, viii.
5. Aparisi F, Querol F. Resonancia magnética en la hemofilia. Haematológica 2006; 91 (4): 30-5.
6. Morris CJ, Blake DR, Wainwright AC, Steven MM. Relasionship between iron deposits and tissue damage in the synovium: an ultrastructural study. Ann Rheum Dis 1986; 45:21-26.
7. Forsyth AL, Rivard GE, Valentino LA et al. Consequences of intra-articular bleeding in haemophilia: science to clinical practice and beyond. Haemophilia 2012: 18 (4) 112-119.
8. Hubner G, Brauchle M, Smola H, et al. Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. Cytokine 1996; 8:548–556.
9. Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP, De Kleijn P et al. Synovium in haemophilic arthropathy. Haemophilia 1998; 4: 502–505.
10. Acharya SS, Kaplan RN, Macdonald D et al. Neoangiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis. Blood 2011; 117:2484–2493.
11. Rodríguez Merchán EC. Pathogenesis, early diagnosis and prophylaxis for chronic hemophilic sinovitis. Clin Orhop Relat Res 1997;343:6-1.
12. Corte Rodríguez H. Sinoviortesis radioactiva en personas con hemofilia. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid 2011.
13. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. Haemophilia 2006; 12 (3):117-123.
14. Monahan PF, Doria AS, Jung RL, Jimenez Yuste V. Optimizing joint function: new knowledge and novel tool and treatments. Haemophilia 2012; 18(5):17-26.
15. Hooiveld MJ, Roosendaal G, Vianen ME et al. Immature articular cartilage is more susceptible to blood-induced damage than mature articular cartilage: an in vivo animal study. Arthritis Rheum 2003;48:296-403
16. Aparisi F, Querol F, Aznar JA, Beltrán J, Cifrián C, Miguel C. Diagnóstico por la imagen en hemofilia (Imaging diagnosis in haemophilia). Rev Iberoam Tromb Hemostasia 2001; 14:220-7.
17. Nilsson IM, Berntorp E, Lófqvist T, Pettersson H. Twenty-five years experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J Intern Med 1992; 232: 25–32.
18. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM. ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). J Thromb Haemost 2011; 9: 700–10.

19. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Epub 6 JUL 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.

20. Hemofilia. Guía Terapéutica. Secretaria General de Sanidad y Consumo. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid Diciembre 2012.

21. Forsyth AL, Zourikian, Valentino LA, Rivard GE. The effect of coagulation and haemostasis: should "ice" be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? Haemophilia 2012; 18:843-850.

22. Leissinger C, Gringeri A, Antment B et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in haemophilia with inhibitor. N Engl J Med 2011; 365 (18):1684-1692.

CAPÍTULO **4**

HEMATOMAS MUSCULARES

Ramiro Núñez

- Introducción
- Tratamiento
- Hematoma del iliopsoas
- Pseudotumor hemofílico
- Figuras
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Los episodios hemorrágicos que presentan los pacientes con hemofilia afectan fundamentalmente a las articulaciones. Sin embargo, hasta el 10-25% de los sangrados son musculares[1]. Estos hematomas, que aparecen normalmente en los primeros meses de vida en prácticamente el 100% de los hemofílicos graves sin tratamiento profiláctico, requieren en ocasiones medidas terapéuticas complejas. Un hematoma se define como una tumefacción o hinchazón por la acumulación de sangre en el espesor de un tejido y expresa la contención mecánica de la sangre que fluye desde los vasos sanguíneos lesionados. En el paciente hemofílico la deficiencia de factor condiciona que el cese de la hemorragia sólo se produzca cuando la presión de los tejidos supera la presión intravascular del vaso lesionado, por lo que los medios físicos y la terapéutica sustitutiva con el factor deficitario condicionan el cese de la hemorragia[2].

La etiología se relaciona con traumatismos más o menos intensos, aunque también, en el caso de hemofílicos de carácter grave, con episodios espontáneos, gestos y/o sobrecargas que pasan inadvertidas en el contexto de las actividades de la vida diaria. Los hematomas típicos que aparecen en la infancia, sobre todo cuando el niño adquiere cierta independencia, coincidiendo con la etapa de gateo suelen ser hematomas subcutáneos o superficiales (Figura 4.1). Los hematomas musculares pueden ocurrir en cualquier músculo del organismo

(Figura 4.2). Las localizaciones que se pueden asociar a un compromiso neurovascular como el grupo de músculos flexores de las extremidades requieren tratamiento inmediato para prevenir un daño y pérdida de función irreversibles. En este grupo se incluyen el iliopsoas (riesgo de parálisis del nervio femoral, crural y femorocutáneo), los músculos del compartimento posterosuperior y posterior profundo de la pierna (riesgo de afectación del nervio peroneo y tibial posterior) y el grupo flexor de los músculos del antebrazo (riesgo de contractura isquémica de Volmank). Otras localizaciones más superficiales incluyen los músculos bíceps braquial, isquiotibiales, cuádriceps y glúteos (Figura 4.3)[3]. Los hematomas en los gemelos son también frecuentes debido a la participación de este grupo muscular en todas las actividades de la marcha.

Las manifestaciones clínicas vendrán determinadas por la ubicación e intensidad del hematoma muscular, aunque de forma general podremos encontrar tumefacción, calor local, opresión, cambio de coloración de la piel (Figura 4.4), parestesias y contractura muscular con impotencia funcional y limitación de la movilidad. Son característicos una postura antiálgica, y el dolor intenso cuando se contrae activamente el músculo lesionado. En los hematomas profundos algunos de estos signos pueden estar ausentes, dificultando el diagnóstico.

Con relativa frecuencia se producen secuelas importantes como son flexos de codo, cadera, rodilla y equinos de tobillo y en ocasiones pueden dar lugar a los temidos pseudotumores hemofílicos, de compleja solución. De igual manera, pueden dar lugar a complicaciones muy graves como el denominado síndrome compartimental que ocasiona trastornos sensitivomotores que requieren cirugía urgente[4].

El diagnóstico se basa en la evaluación clínica y en la realización de una de una prueba de imagen, La radiología convencional mediante radiografía informa exclusivamente sobre los signos indirectos, pero no ofrece un diagnóstico preciso, excepto en el caso de hematomas importantes con encapsulamiento y estructuras calcificadas. La ecografía es, generalmente, el método de elección ya que permite el diagnóstico del hematoma y la valoración evolutiva basada en las medidas del hematoma y en las diferentes ecogenicidades de la sangre más o menos organizada (Figura 4.5). La resonancia magnética es, probablemente, el mejor método para la visualización y evaluación de los tejidos blandos. Permite objetivar con precisión el hematoma, así como sus características evolutivas identificando los depósitos de hemosiderina, las características de las membranas que recubren el hematoma y la afectación de las estructuras vecinas (Figura 4.6). Por el contrario, además de un coste económico más elevado, exige sedación en el caso de niños pequeños. La tomografía axial computarizada (TAC) proporciona una adecuada información, pero es más compleja, y por la exposición a radiaciones que supone se utiliza sólo en casos especiales.

TRATAMIENTO

La aplicación de medidas físicas incluye la inmovilización y el reposo absoluto del músculo. La posición inicial debe ser antiálgica y progresivamente hay que buscar la posición más funcional posible y evitar de esta forma acortamientos musculares producidos por la fibrosis. La aplicación de frío local durante 15 minutos cada 4-6 horas puede contribuir a aliviar el dolor. El tratamiento precoz con concentrados de factor es una medida básica para la adecuada resolución de un hematoma y prevención de complicaciones. Las guías de tratamiento recomiendan obtener en el caso de la hemofilia A niveles iniciales de Factor VIII del 80-100 % (40-50 UI/kg de peso cada 12 horas) para hematomas del psoas y 40-60% (20-40 UI/kg cada 12 horas) para otros hematomas musculares. Para pacientes con hemofilia B se recomiendan niveles de Factor IX del 60-80% para hematomas del psoas y del 40% para otros episodios. La resolución del dolor se considera el principal marcador de respuesta al tratamiento seguido de la disminución de la hinchazón y la recuperación del rango de movilidad[3]. El dolor puede combatirse con la ayuda de analgésicos del tipo paracetamol, metamizol o incluso opiáceos e inhibidores selectivos de la COX-2. El paciente debe ser estrechamente vigilado si existe riego de compromiso neurovascular, ya que en estos casos puede ser necesario realizar una fasciotomía (Figura 4.7)[5].

Una vez controlado el episodio, los pacientes deberían ser tratados entre 10-14 días manteniendo niveles en torno al 20-40% en el caso de hematomas graves, seguido de un periodo de profilaxis.

El uso de ultrasonidos puede acelerar el proceso infamatorio, mejorar el flujo sanguíneo y reducir el dolor. La fisioterapia debe formar parte integral del tratamiento de los hematomas musculares para restaurar la capacidad funcional del músculo. La fisioterapia debe comenzar tan pronto como desaparezca el dolor y debe progresar gradualmente con el objetivo de restaurar la longitud, la fuerza y la función del músculo afecto y reducir los desbalances posturales. Las férulas nocturnas pueden ser necesarias para impedir que durante el sueño se pierda lo logrado en la rehabilitación. Es recomendable que los fisioterapeutas estén familiarizados con el manejo de pacientes hemofílicos y puede ser necesaria la administración preventiva de factor. Se ha empleado también la masoterapia, que mediante técnicas de fricción superficial actúa sobre los receptores nociceptivos y provoca una hiperemia localizada que favorece la reabsorción del hematoma, así como la tonificación de las fibras musculares adyacentes[6].

A continuación abordaremos de manera específica los hematomas del músculo iliopsoas y los pseudotumores hemofílicos, por la frecuencia y/o gravedad de las complicaciones asociadas a dichas entidades.

HEMATOMA DEL ILIOPSOAS

El hematoma del músculo iliopsoas es una complicación seria y frecuente en los pacientes con hemofilia. La expresión clínica viene dada por la dificultad en la marcha, la alteración de la sensibilidad en la cara antero externa del muslo, y dolor en la cadera o en la fosa iliaca derecha, por lo que exige un diagnóstico diferencial con el hemartros de cadera y una apendicitis aguda. Característicamente el paciente presenta flexión de la cadera, por lo que no resulta aconsejable forzar la extensión mediante movilidad pasiva. La rotación articular no esta limitada.

Ante la sospecha se debe iniciar tratamiento con factor inmediatamente, posponiendo, incluso, la realización de los exámenes complementarios como la ecografía abdominal y TAC que nos servirán para cuantificar el volumen de hematoma y en su caso, para diferenciarlo de otra patología abdominal. El tratamiento exige el reposo absoluto en cama, al menos durante 24-28 horas, y está contraindicado el apoyo del miembro afecto[7]. El objetivo inicial debe ser conseguir niveles iniciales; de Factor VIII de 80-100 % y de Factor IX de 60-80% para continuar con niveles de mantenimiento en torno al 20-30% durante al menos 7-10 días. Puede ser recomendable el ingreso hospitalario para facilitar el reposo, la administración de factor y la posibilidad de aplicar un vendaje compresivo que ejerza la función de tracción sobre el eje longitudinal del miembro afecto. La movilización activa puede comenzar cuando el grado de flexión mejora a 20-30°, fundamentalmente de extensión de cadera y rodilla, es decir, de los músculos cuádriceps y glúteos. Debe mantenerse la rehabilitación con cobertura de factor hasta lograr la extensión plena de cadera y una buena potencia muscular.

Entre las complicaciones que puede ocasionar se encuentra la parálisis del nervio femoral en un 37% de los casos, parálisis de músculo cuádriceps y pérdida del reflejo rotuliano. Su recuperación puede tardar meses por la compresión del nervio femoral. Por lo tanto, es importante evitar el resangrado y progresar lentamente con la rehabilitación. La incidencia de resangrado es variable en las distintas series y oscila entre un 29 y 52%, a menudo en relación con una insuficiente duración del tratamiento (Figuras 4.8 y 4.9)[8,9].

PSEUDOTUMOR HEMOFÍLICO

El pseudotumor hemofílico es una rara complicación de la hemofilia. Ha sido definido como una inflamación quística progresiva que afecta al músculo, producida por hemorragias recurrentes y se acompaña por evidencia radiográfica de afectación del hueso, lo que ocurre entre el 1 y 2 % de los individuos con hemofilia grave. El pseudotumor hemofílico es básicamente un hematoma encapsulado que se encuentra en varias etapas de organización, pudiendo

observarse hasta calcificaciones dentro de él. Se distinguen dos tipos de pseudotumor que se diferencian por sus características clínicas. El primero ocurre en huesos largos periféricos especialmente alrededor del fémur, y suelen diagnosticarse en una fase temprana en función de la deformidad que provocan, mientras que un segundo tipo se relaciona preferentemente con el área pélvica, normalmente son intraabdominales y de crecimiento lento y, por tanto, de diagnóstico en fases más tardías. La localización del pseudotumor es diferente en niños y en adultos. En los niños tiende a ser distal y en adultos proximal[10]. El pseudotumor tiene una cápsula vascularizada que lo envuleve. La masa es expansiva y tiene la capacidad de causar necrosis por presión de los tejidos adyacentes, incluyendo la cortical ósea.

Para el diagnóstico la radigrafía, TAC y resonancia magnética son herramientas útiles. En particular, esta última permite la detección de distintos niveles de densidad que indican restos hemáticos en distintos grados evolutivos. La inyección conjunta de gadolinio permite identificar vasos sanguíneos y a delimitar la cápsula del pseudotumor.

El tratamiento de esta complicación es en general conservador e incluye inmovilización y tratamiento sustitutivo como primera elección. En el caso de ausencia de respuesta adecuada o cuando existe un compromiso de los tejidos circundantes se recomienda la exéresis quirúrgica. En este caso una embolización de las arterias principales implicadas en el psudotumor en los 7-10 días previos a la cirugía ayudan a reducir el riesgo de sangrado intraoperatorio. Se ha empleado la radioterapia en dosis fraccionadas, bien en lesiones irresecables o bien después de la extirpación para eliminar remanentes de la cápsula[11].

Figura 4.1

Hematoma en zona pectoral en niño de 8 meses de edad con hemofilia grave como una de las primeras manifestaciones de la hemofilia.

Figura 4.2

Hematoma periorbicular y musculatura de hemicara izquierda en niño hemofílico A grave en relación con traumatismo facial.

Figura 4.3

Aumento del perímetro del muslo en paciente con hemophilia B moderada en tratamiento a demanda con Factor IX, en relación con hematoma en cuádriceps secundario a traumatismo de intensidad leve–moderada. El tratamiento se basó en la administración de factor IX durante 9 días y 7 sesiones de ultrasonidos para conseguir una recuperación completa de la funcionalidad.

Figura 4.4

Hematoma superficial en músculo gemelo interno de la pierna izquierda en paciente con hemofilia A grave. Cambio de coloración.

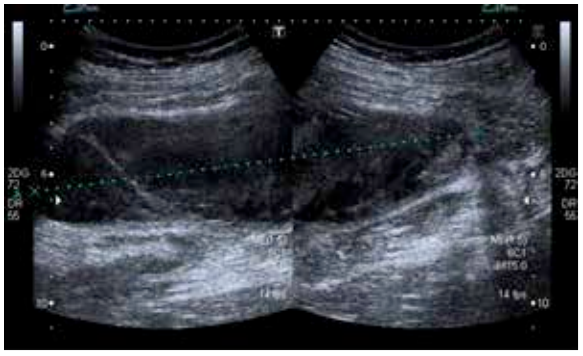


Figura 4.5

Control ecográfico de gran hematoma del ileopsoas en paciente con hemofília B moderada, con sintomatología neurológica secundaria a afectación de nervio crural. Precisó ingreso hospitalario con tratamiento prolongado con concentrados de factor IX y fisioterapia precoz. El paciente pasó de un régimen con factor a demanda a un periodo de profilaxis de tres meses para prevenir posibles resangrados.

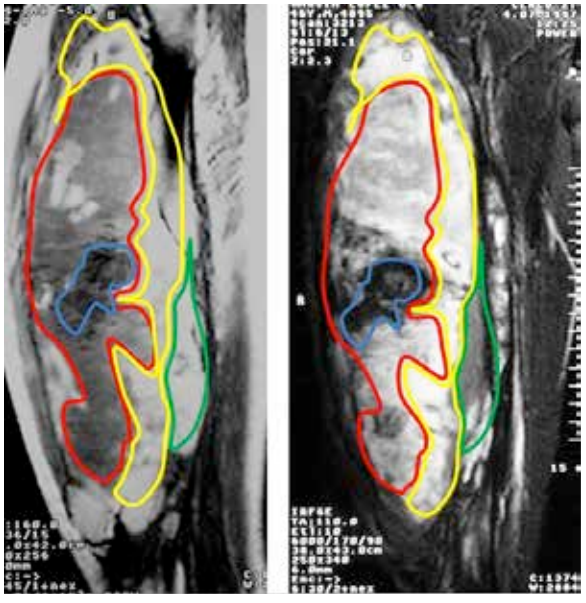


Figura 4.6

Diferentes fases de evolución del sangrado intramuscular en un paciente hemofílico con hemorragia cuadricipital de repetición. El contorno azul central engloba al foco central más antiguo (fase crónica), característicamente hipointenso en ambas series de RM coronal a causa de la hemosiderina. Las líneas rojas enmarcan un sangrado en fase aguda. Las líneas amarillas delimitan un área de sangrado en estadio subagudo tardío (hiperintenso en ambas potenciaciones), mientras que la verde contiene sangre subaguda precoz. (hiperintensa en T1 e hipointensa en T2).

Figura 4.7

El síndrome compartimental es una de las complicaciones más serias derivadas de los hematomas musculares en determinadas localizaciones, como en el caso de los grupos flexores del antebrazo, que obliga en ocasiones a intervención quirúrgica. (Imagen tomada de Lesiones musculoesqueléticas en hemofilia: hematomas musculares. Autores: F. Querol, S. Haya, JA Aznar. Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 2001; 14(2):111-17.

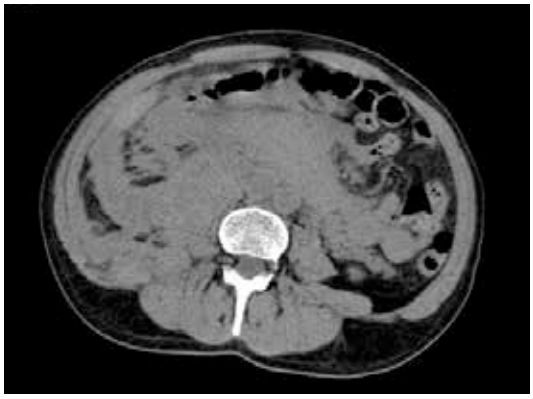


Figura 4.8

TAC con gran hematoma retroperitoneal localizado en el musculo iliopsoas izquierdo en paciente hemofílico A grave sin antecedente traumático reconocible, con shock hipovolémico e inestabilidad hemodinámica que precisó transfusión urgente de concentrados de hematíes.

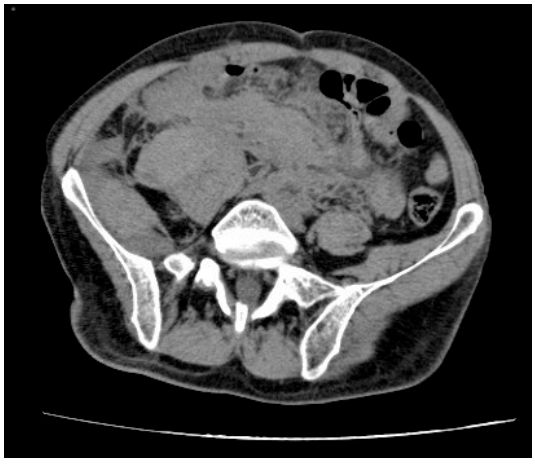


Figura 4.9

TAC con gran hematoma retroperitoneal localizado en el musculo iliopsoas izquierdo en paciente hemofílico A grave sin antecedente traumático reconocible, con shock hipovolémico e inestabilidad hemodinámica que precisó transfusión urgente de concentrados de hematíes.

Figura 4.10

Radiografía de un paciente con hemofilia A grave en la que se observa un pseudotumor deformando la cortical del fémur. Tomada de Imaging in Musculoskeletal Complications of Hemophilia. Autor: Ray F Kilcoyne, Department of Radiology, University of Colorado Health Sciences Center.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: muscle hematomas and pseudotumors. Joint Bone Spine 2002; 69: 556-9.
2. Querol F, Haya S, Aznar J.A. Lesiones musculoesqueléticas en hemofilia: hematomas musculares. Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 2001; 14(2):111-117.
3. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. Haemophilia 2010; 16: 926–31.
4. Rodríguez-Merchan EC, Goddard NJ. Muscular bleeding, soft-tissue haematomas and pseudotumours. Musculoskeletal aspects of haemophilia. Oxford: Blackwell; 2000: 85-91.
5. Llinás A, Silva M, Pasta G, Luck JV et al. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. Haemophilia 2010; 16(5):132-5.
6. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. Haemophilia 2010; 16(5):136-45.
7. Fernández-Palazzi F, Rivas S, De Bosch NB, De Sáez AR. Haematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients. Clinical Orthopedics and Related Research 1996; 328:19-24.
8. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders experience from one center. Haemophilia 2003; 9:721-6.
9. Dauty M, Sigaud M, Trossaërt M, Fressinaud E, Letenneur J, Dubois C. Iliopsoas hematoma in patients with hemophilia: a single-center study. Joint Bone Spine. 2007; 74(2):179-83.
10. Rodríguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. Haemophilia 2002; 8(1):12-6.
11. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. Haemophilia. 2009; 15(2):448-57.

CAPÍTULO **5**

HEMORRAGIA CEREBRAL

Mónica Martín Salces, Mª Teresa Álvarez Román y Víctor Jiménez Yuste

- Introducción
- Frecuencia de aparición de las hemorragias cerebrales
- Factores de riesgo
- Relevancia del tratamiento: profilaxis frente a demanda
- Formas de presentación
- Tratamiento en pacientes hemofílicos sin inhibidor
- Tratamiento en pacientes hemofílicos con inhibidor
- Figuras
- Artículos recomendados

INTRODUCCIÓN

Una de las complicaciones más importantes en pacientes con hemofilia, debido tanto a la elevada mortalidad como a las posibles secuelas, son las hemorragias cerebrales (HC). El periodo neonatal es el momento de mayor riesgo de sufrir HC, siendo la causa desencadenante más frecuente el traumatismo en el momento del parto.

FRECUENCIA DE APARICIÓN DE LAS HEMORRAGIAS CEREBRALES

La HC es 20-50 veces más frecuente en varones con hemofilia que en la población general. En cuanto a su frecuencia de aparición según la edad, la incidencia en neonatos con hemofilia es del 3,58-12% mientras que tras el periodo neonatal afecta aproximadamente al 3-10% de la población hemofílica en tratamiento a demanda (Tablas 5.1 y 5.2).

Tabla 5.1. Frecuencia de hemorragia cerebral en diferentes publicaciones					
Estudio	**Tamaño de la población estudiada (n)**	**Periodo de seguimiento (años)**	**Hemorragia cerebral (n)**	**Frecuencia (%)**	**Frecuencia ($n/10^5$ pacientes/año)**
Stieltjes et al (2005)	4000	10	123	3,1	290
Nuss et al (2001)	3269	5	88	2,7	540
de Tezanos Pinto et al (1992)	1410	31	156	11,1	356
Klinge et al (1999)	744	20	30	4	202
Andes et al (1984)	140	2	6	4,5	2142
Ghosh et al (2005)	600	9	43	7,1	796
Betancor et al (1992)	64	25	10	15,6	625
Revel-Vilk et al (2004)	172	16	18	10,5	654
Antunes et al (2003)	401	15	45	11,2	748
Traivaree et al (2007)	176	9	11	6,3	694

Tabla 5.2. Frecuencia de hemorragia cerebral según la edad (Stieltjes et al, 2005)		
Grupo de edad	**Frecuencia de hemorragia cerebral (%)**	**Proporción de pacientes con hemofilia grave**
0-1 meses	8,1	90
1-24 meses	17,9	90,9
2-15 años	21,1	53,8
15-50 años	36,6	66,7
>50 años	16,3	50,0

FACTORES DE RIESGO

No hay diferencias en la incidencia de aparición entre pacientes con hemofilia A o B. Lógicamente se presenta con más frecuencia en pacientes con hemofilia grave, pero también se han descrito casos en pacientes con hemofilia leve-moderada.

Aunque el traumatismo craneal es una causa desencadenante bien establecida de HC en las diferentes series publicadas, su incidencia previa a la aparición de la hemorragia varía entre el 15 y el 67%, siendo más frecuente entre los pacientes más jóvenes.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido descrito como un importante factor de riesgo, principalmente asociado a la trombopenia.

Nuss et al. establecen como factores independientes asociados a la aparición de HC: la hemofilia grave, la presencia de un inhibidor (la HC es 3 veces más frecuente en pacientes con inhibidor), la edad (≥51 años frente 6-10 años) y el VIH en pacientes de raza blanca. Otros autores han descrito también como factores de riesgo la hepatitis C y la historia previa de HC.

Stieltje et al. observaron que aproximadamente el 50% de las HC en pacientes > 50 años aparecieron en aquellos con hemofilia leve-moderada. Esto sugiere que factores de riesgo relacionados con la aparición de HC en la población general, como la HTA, deben ser también tenidos en cuenta en pacientes con hemofilia (Tabla 5.3).

Tabla 5.3. Factores de riesgo de hemorragia cerebral en hemofilia
Hemofilia grave
Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
Hepatitis C
Traumatismo craneal
Antecedente de hemorragia cerebral
Edad: neonatos y >50 años
HTA

RELEVANCIA DEL TIPO DE TRATAMIENTO: PROFILAXIS FRENTE A DEMANDA

El tratamiento profiláctico previene no sólo las hemorragias articulares sino que disminuye considerablemente el número de hemorragias totales.

En los últimos 30 años, en el centro de hemofilia de Malmö, no se ha diagnosticado ningún episodio de hemorragia cerebral en los pacientes en profilaxis.

Witmer et al. analizan el efecto de la profilaxis en 5581 pacientes con hemofilia grave y observan, como en aquellos pacientes con hemofilia sin inhibidor en tratamiento profiláctico se reduce la aparición de HC aproximadamente un 50%.

Asimismo, el grupo de Brasil describe una disminución importante en el número de HC tras la implantación de la profilaxis en 1990: de 1987 a 1989 se diagnosticaron 21 casos (10,5 casos/año) y de 1990 a 2001 24 casos (2 casos/año).

Por lo tanto, la profilaxis disminuye aunque no elimina completamente el riesgo de desarrollar HC en los pacientes con hemofilia, ya que puede aparecer tras un traumatismo o en pacientes con otros factores de riesgo conocidos como la HTA.

FORMAS DE PRESENTACIÓN

En niños menores de dos años es importante que ante la presencia de irritabilidad, somnolencia, llanto persistente, apatía o vómitos se descarte una HC. En niños mayores y adultos habitualmente el primer síntoma que aparece es una cefalea persistente y/o disminución del nivel de conciencia.

En pacientes no hemofílicos que presentan una HC tras un traumatismo, los síntomas se manifiestan generalmente antes de 24-48 horas. Sin embargo, en pacientes con hemofilia los síntomas pueden aparecer a los 2-6 días desde el traumatismo.

Witmer et al. demuestran que la falta de síntomas y una exploración neurológica normal no excluyen la presencia de una HC, especialmente en aquellos pacientes evaluados de forma temprana tras un traumatismo craneal. Estos autores recomiendan realizar un TAC cerebral a todo paciente con hemofilia que haya sufrido este tipo de traumatismo (Figuras 5.1 y 5.2).

TRATAMIENTO EN PACIENTES HEMOFÍLICOS SIN INHIBIDOR

La HC en un paciente con hemofilia es siempre una situación de urgencia, que requiere la administración precoz de los concentrados de factor. Ante una sospecha de HC lo primero es la administración del tratamiento, nunca debe esperarse a la confirmación de la hemorragia por pruebas de imagen para decidir el inicio del mismo.

Generalmente la hemorragia cerebral puede resolverse con un tratamiento conservador, mediante la infusión de los concentrados del factor deficitario, con el objetivo de alcanzar unos niveles circulantes de aproximadamente 100 UI/dL. Habitualmente, el tratamiento se inicia a una dosis de 50 UI/kg y se prosigue con una infusión continua, para mantener de manera constante niveles de factor alrededor de 100 UI/dL. El tratamiento debe mantenerse al menos durante 14-21 días.

El paciente debe ser valorado inicialmente siempre conjuntamente con el servicio de neurocirugía, teniendo en cuenta que la realización de cirugía en estos pacientes se llevará a cabo únicamente en aquellas situaciones que sea imprescindible (Figura 5.3).

Se han descrito entre un 10-18% de recurrencia en las HC de pacientes con hemofilia, de las cuales el 80% se producen durante el primer año. Con el fin de evitar una recidiva, se recomienda mantener una profilaxis secundaria durante al menos 12 meses.

TRATAMIENTO EN PACIENTES HEMOFÍLICOS CON INHIBIDOR

En el año 2006 un grupo internacional de expertos publica unas recomendaciones para el tratamiento de las hemorragias cerebrales en pacientes hemofílicos con inhibidor.

Se debe iniciar el tratamiento con un agente *bypass* (FEIBA® o Novoseven®) de manera precoz y a dosis altas. Se recomienda evaluar la respuesta cada 2-4 horas, incrementando dosis o aumentando la frecuencia de administración del agente *bypass* si no objetivamos control del proceso hemorrágico. Si a pesar de estas medidas la respuesta no es adecuada debemos cambiar de agente *bypass* o incluso asociar la utilización de ambos (terapia secuencial).

En cuanto a mantener una profilaxis secundaria en estos pacientes, Young et al. recomiendan que a pesar de la falta de evidencia, debería mantenerse una profilaxis en pacientes hemofílicos con inhibidor tras una HC durante al menos 6 meses.

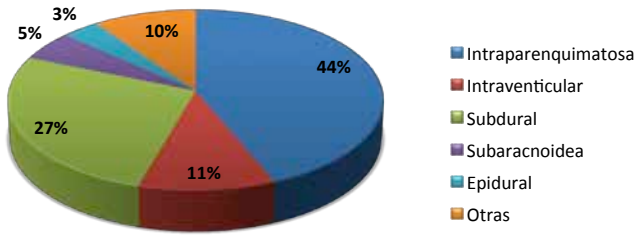


Figura 5.1

Localización de las hemorragias cerebrales (Zanon et al, 2012)

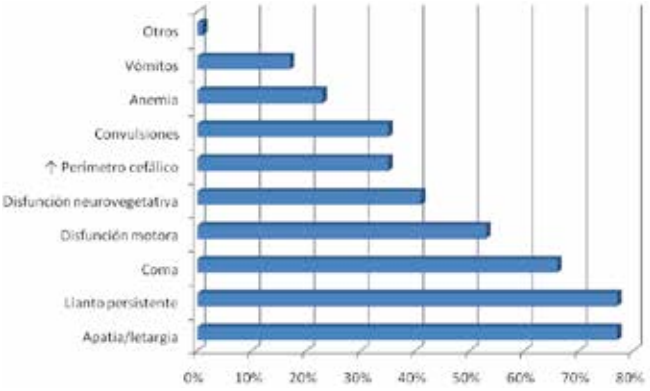


Figura 5.2

Formas de presentación de la hemorragia cerebral en neonatos. (Singleton et al, 2012)

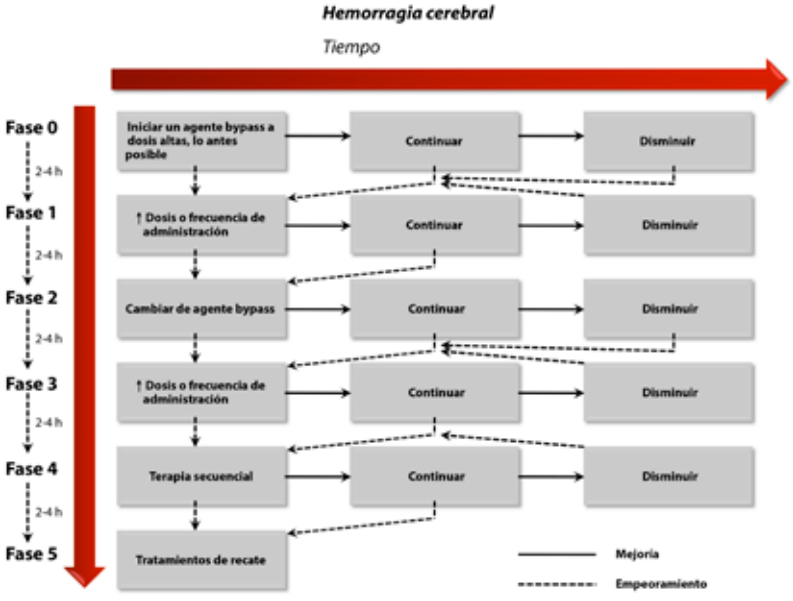


Figura 5.3

Esquema para el tratamiento de la hemorragia cerebral en hemofílicos con alto título de inhibidor (Teitel J et al, 2007)

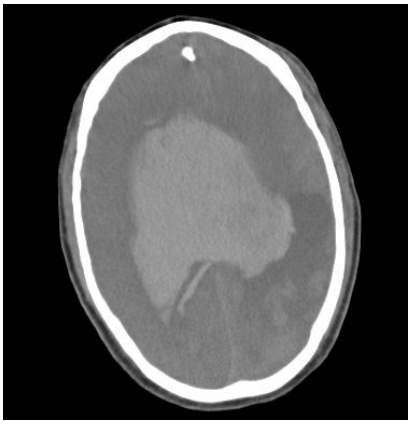


Figura 5.4

Hemorragia cerebral en un paciente adulto con hemofilia B grave

En el TAC se observa un gran sangrado supratentorial que ocupa los ventrículos laterales y el lóbulo frontal derecho.

Figura 5.5

Hemorragia cerebral tras un parto traumático en un recién nacido sin antecedentes familiares de hemofilia, diagnosticado posteriormente de hemofilia B leve.

En la RM se observa gran hematoma subdural derecho que penetra también por el tentorio adyacente a la hoz del cerebro. Importante distorsión de las estructuras y desplazamiento contralateral de las mismas con hidrocefalia contralateral, herniación subfacial y aparente herniación uncal.

Figura 5.6

Hemorragia cerebral en un paciente adulto con hemofilia A grave que requirió la realización de craniectomía evacuadora y descompresiva.

Paciente diagnosticado de hemofilia A grave que en TAC presentaba extenso hematoma subdural agudo a nivel de hemisferio cerebral izquierdo, desplazamiento de la línea media y herniación subfacial y uncal. Precisó la realización urgente de craniectomía evacuadora y descompresiva.

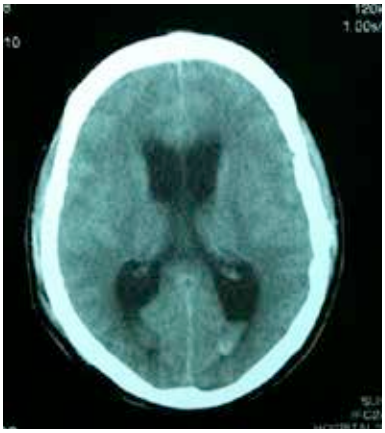


Figura 5.7

Hemorragia cerebral en un paciente adulto con hemofilia A grave e inhibidor de alta respuesta.

En el TAC se observa una hemorragia en el espacio subaracnoideo que predomina en las cisternas de la base y se extiende por el canal raquídeo desplazando anteriormente a la médula. Sistema ventricular dilatado con contenido sanguíneo en los ventrículos laterales.

ARTÍCULOS RECOMENDADOS

1. Bladen M, Khair K, Liesner R, Main E. Long-term consequences of intracranial haemorrhage in children with haemophilia. Haemophilia 2009; 15:184-92.
2. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 2007; 110:815-25.
3. Ghosh K, Nair AP, Jijina F, Madkaikar M, Shetty S, Mohanty D. Intracranial haemorrhage in severe haemophilia: prevalence and outcome in a developing country. Haemophilia 2005; 11:459-62.
4. Kulkarni R, Lusher JM. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol. 1999; 21:289-95.
5. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. Br J Haematol. 2008; 140:378-84.
6. Miles BS, Anderson P, Agostino A, Golomb MR, Achonu C, Blanchette V et al. Effect of intracranial bleeds on the neurocognitive, academic, behavioural and adaptive functioning of boys with haemophilia. Haemophilia 2012; 18:229-34.
7. Nagel K, Pai MK, Paes BA, Chan AK. Diagnosis and treatment of intracranial hemorrhage in children with hemophilia. Blood Coagulation & Fibrinolysis 2013; 24: 23-7.
8. Richards M, Lavigne Lissalde G, Combescure C, Batorova A, Dolan G, Fischer K et al. Neonatal bleeding in haemophilia: a European cohort study. Br J Haematol 2012; 156:374-82.
9. Singleton TC, Keane M. Diagnostic and therapeutic challenges of intracranial hemorrhage in neonates with congenital hemophilia: a case report and review. Ochsner J 2012;12:249-53.
10. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet MF, Briquel ME, Fressinaud E et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. Haemophilia 2005; 11: 452-8.
11. Tarantino MD, Gupta SL, Brusky RM. The incidence and outcome of intracranial haemorrhage in newborns with haemophilia: analysis of the Nationwide Inpatient Sample database. Haemophilia 2007; 13:380-2.
12. Teitel J, Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, Ewenstein B, Gomperts E et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. Haemophilia 2007; 13:256-63.
13. Valentino LA. Controversies regarding the prophylactic management of adults with severe haemophilia A. Haemophilia 2009; 15:5-22.
14. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, Soucie JM, Manno CS, Raffini L. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. Br J Haematol 2011; 152:211-6.
15. Zanon E, Iorio A, Rocino A, Artoni A, Santoro R, Tagliaferri A et al. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. Haemophilia 2012; 18:39-45.

CAPÍTULO **6**

CIRUGÍA

Carmen Altisent

- Introducción
- Recomendaciones
- Figuras
- Artículos recomendados

INTRODUCCIÓN

Desde la segunda mitad del siglo XX, la disponibilidad de factores hemostáticos eficaces y seguros para la prevención y tratamiento de las hemorragias ha permitido la práctica de cualquier intervención quirúrgica en pacientes con hemofilia A o B, siempre que se realice con el adecuado soporte hemostático intra y posoperatorio, inmediato y tardío, y la lleve a cabo un equipo quirúrgico con experiencia, en especial las intervenciones que por sí mismas comportan un elevado riesgo de hemorragia.

El tipo de intervención se clasifica en mayor o menor, según su complejidad y el control hemostático posoperatorio; no obstante, no existe un consenso para esta clasificación. En general se consideran intervenciones de tipo menor las que necesitan una cobertura hemostática de menos de cinco días, como son la implantación de un acceso venoso subcutáneo del tipo Port-A-Cath® (Figura 6.1), adenoidectomía, fimosis, cirugía dental, cataratas o sinoviortesis. Las técnicas diagnósticas con obtención de muestras de biopsia (broncoscopia, gastroscopia, etc), punción lumbar o arterial, o terapéuticas como la inyección intratecal, deben considerarse como agresivas y necesitan una adecuada cobertura hemostática, como mínimo en el momento de la exploración. De las intervenciones de cirugía mayor -riesgo importante de hemorragia por la localización anatómica-, la ortopédica es la más frecuente en el paciente adulto con artropatía grave (Figura 6.2); también es, a su vez, la de mayor riesgo protrombótico en pacientes con hemostasia normal. El trasplante hepático es la única intervención que precisa un enfoque diferenciado por la recuperación de los niveles de factores VIII o IX en los primeros días después del trasplante.

RECOMENDACIONES

Las pautas generales recomendadas son las siguientes:

1. *Estudio básico.* Realizar el estudio preoperatorio acorde al tipo de intervención y descartar la presencia de un inhibidor; éste suele presentarse con la primeras exposiciones al tratamiento sustitutivo pero puede desarrollarse en cualquier momento y en todas las edades. La presencia de un inhibidor no detectado es un alto riesgo de hemorragia por la falta de eficacia del tratamiento sustitutivo.

2. *Estudio molecular.* En los pacientes con hemofilia leve es recomendable disponer del estudio molecular para evitar un tratamiento intensivo en los casos de mutaciones de alto riesgo de desarrollo de inhibidor. En este grupo de riesgo se debe minimizar el tratamiento sustitutivo valorando la eficacia e indicación de tratamiento con desmopresina.

3. *Tipo de administración.* Valorar la administración del tratamiento en *bolus* o en infusión continua; este último ha demostrado su eficacia y seguridad además de reducir el consumo de factor. La disponibilidad de los datos farmacocinéticos del paciente permite un mejor ajuste del tratamiento sustitutivo con ambas modalidades. En el preoperatorio inmediato se administrara un *bolus* para alcanzar el nivel de factor deseado considerando que la administración de una unidad internacional de factor VIII por Kg de peso induce un incremento en plasma de aproximadamente 2,0 UI/dL; la recuperación del factor IX dependerá del tipo de producto: 1 UI/mL si es de origen plasmático y 0,75 UI/mL si es recombinante; posteriormente se continua con un *bolus* cada 8-12 horas, si se utiliza esta modalidad o, si se prefiere la infusión continua, el ritmo de la bomba de infusión se calcula según el aclaramiento de cada paciente. Si no se dispone de datos farmacocinéticos, pueden utilizarse datos poblacionales para el cálculo inicial del ritmo de infusión y posteriormente se ajustará según el resultado de los niveles de factor (Tabla 6.1). Para el cálculo en niños, en especial los muy pequeños, debe considerarse que tienen una menor recuperación (mayor volumen plasmático) y una vida media más corta.

Tabla 6.1. Fórmula para obtener las concentraciones deseadas de factor VIII o IX en función de la velocidad de infusión y el peso del paciente, a partir de datos de la población.

• **UI/Kg/h de FVIII = 3,52 (mL/Kg/h) x concentración deseada (UI/mL)**
• **UI/Kg/h de FIX = 4,99 (mL/Kg/h) x concentración deseada (UI/mL)**

4. *Estabilidad del producto.* No todos los factores disponen de indicación para la administración en infusión continua, por lo que es necesario conocer su estabilidad una vez reconstituidos. Es recomendable la prevención de la flebitis local mediante la utilización de heparina en el reservorio de la bomba (Figura 6.3) o administrando el factor a la vez que suero fisiológico, mediante un dispositivo de conexión en Y. No debe modificarse la concentración del factor si no se dispone de estudios de estabilidad con esta nueva concentración.

5. *Niveles hemostáticos perioperatorios.* Deben determinarse durante la intervención y después de ella, y ajustarse en función del tipo y los días de tratamiento posoperatorio (Tabla 6.2). El control de los niveles de factor se determina después del bolus inicial, evitando tomar la muestra en la vía en la que se ha infundido el fármaco, y al finalizar la intervención quirúrgica, en especial si ésta es prolongada. Según el tipo de cirugía, si se utiliza el tratamiento en bolus debe valorase la necesidad de administrar otro durante la intervención. Posteriormente se relizará un control diario en la fase valle -nivel de factor previo a la nueva administración- (Figura 6.4). Con la infusión continua, los controles pueden realizarse en cualquier momento y se modificará el ritmo de acuerdo a la fórmula expresada en la Tabla 6.1. Para controlar mejor los niveles hemostáticos de factor VIII o IX, es aconsejable programar la intervención al inicio de la semana, con lo que se dispone de mayor margen para practicar los controles de laboratorio oportunos.

Tabla 6.2. Niveles hemostáticos recomendados.

Tipo de intervención	**Niveles de factor (%)**							
	Preoperatorio		**Días 1-3**		**Días 4-6**		**Días 7 y sucesivos***	
Factor	VIII	IX	VIII	IX	VIII	IX	VIII	IX
Cirugía menor	50-80	50-80	30-80	30-80				
Cirugía mayor	80-100	60-80	60-80	40-60	40-60	30-50	30-50	20-40

*Según la necesidad de profilaxis postquirúrgica (tipo de intervención).

6. *Tipo de anestesia.* En los tratamientos dentales debe considerarse este aspecto; en caso de anestesia troncular es necesario disponer de niveles de factor superiores al 40%; cuando se utiliza la inyección intrapapilar o intraligamentosa puede realizarse sin cobertura hemostática. Se recomienda no tomar bebidas calientes después de las extracciones. La anestesia intratecal o intradural sólo deberá aplicarse una vez se hayan confirmado los niveles hemostáticos.

7. *Tratamiento antifibrinolítico.* Debe valorarse la asociación de este tipo de tratamiento puesto que ha demostrado su eficacia en cirugía oral, por lo que su administración está indicada en todos los procedimientos dentales. Después de las extracciones dentarias debe mantenerse durante un periodo de 5-7 días; una retirada prematura puede comportar un sangrado local tardío (Figura 6.5). No está demostrada su eficacia en otro tipo de intervenciones quirúrgicas.

8. *Agentes hemostáticos locales.* Los adhesivos de fibrina son derivados del plasma que contienen diferentes cantidades de fibrinógeno, fibronectina, factor XIII, plasminógeno, trombina y calcio, sometidos a procesos de inactivación viral. Se han utilizado en una amplia gama de procedimientos quirúrgicos para mejorar la hemostasia local y son útiles para la cirugía oral.

9. *Eficacia del tratamiento sustitutivo.* Se recomienda la utilización de los parámetros de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia utilizados en pacientes sin coagulopatía (Tabla 6.3). La valoración de la eficacia es difícil si no se compara con el estándar.

Tabla 6.3. Definición de la idoneidad de la hemostasia en procedimientos quirúrgicos.

Excelente	• Pérdida de sangre en el intra y posoperatorio similar (dentro del 10%) a la de pacientes no hemofílicos. • No se necesitan dosis adicionales de de FVIII, FIX o agente baipás. Y • En caso de precisar transfusión de componentes sanguíneos, los requerimientos son similares a los de pacientes no hemofílicos.
Buena	• Pérdida de sangre en el intra y posoperatorio ligeramente mayor (10-25%) de la esperada en un paciente no hemofílico. La diferencia debe ser valorada por el cirujano o anestesista para que sea clínicamente significativa. • No se requieren dosis adicionales de factor VIII, IX o agente baipás. Y • En caso de precisar transfusión de componentes sanguíneos, los requerimientos son similares a los de pacientes no hemofílicos
Moderada	• Pérdida de sangre en el intra y posoperatorio mayor (25-50%) de la esperada en un paciente no hemofílico y necesidad de tratamiento adicional. • Se necesitan dosis adicionales de factor VIII, IX o agentes baipás (no esperado) O • Un aumento de los requerimientos previstos de transfusión de componentes sanguíneos (hasta dos veces).
Pobre (sin respuesta)	• Pérdida de sangre en el intra y posoperatorio significativa, sustancialmente mayor (>50%) de la esperada en un paciente no hemofílico, que requiere alguna intervención y no es posible explicar por ninguna complicación médica o quirúrgica diferente de la hemofilia. • Hipotensión o ingreso inesperados en una unidad especial debido a un sangrado. O • Aumento sustancial de los requerimientos previstos de transfusiones de componentes sanguíneos (más de dos veces).

10. *Indicación de profilaxis tromboembólica.* Es conocida la alta incidencia de complicaciones trombóticas posquirúrgicas, en especial en intervenciones ortopédicas de las extremidades inferiores (60% en ausencia de profilaxis antitrombótica). El rasgo diferencial de los pacientes con hemofilia es que los recambios articulares de rodilla o cadera se realizan en pacientes jóvenes, no se reporta esta complicación en la literatura y no existe ninguna recomendación para estos pacientes en ninguna de las guías de profilaxis tromboembólica. Por todo ello, debe valorarse la indicación de profilaxis antitrombótica de forma individual, acorde con los factores de riesgo de cada paciente y el tipo de intervención; no existe contraindicación para la profilaxis con métodos mecánicos.

11. *Agentes baipás.* La presencia de un inhibidor comporta el mayor riesgo de hemorragia y la intervención debea realizarse por equipos con experiencia en el tratamiento de estos pacientes. Existen dos agentes baipás hemostáticos, uno plasmático (el complejo protrombínico activado) y otro recombinante (el factor VII activado) que han demostrado su eficacia y seguridad. No existen datos clínicos que demuestren una mayor eficacia o una menor trombogenicidad con uno u otro agente. En las Tablas 6.4 a, b y c se especifican las dosis recomendadas. No se dispone de métodos adecuados para el control de estos dos agentes baipás y, aunque ambos son capaces de controlar la hemorragia, ninguno de ellos es eficaz en todos los pacientes ni en todas las circunstancias. Estudios recientes sugieren que la prueba de generación de trombina es la que mejor se correlaciona con la predicción de la respuesta al fármaco. En pacientes con bajo título de inhibidor y respondedores bajos, el uso de la cobertura hemostática con dosis elevadas de factor VIII sería la mejor opción, siempre que se pueda controlar de forma estricta los niveles de factor.

Tabla 6.4a. Dosis de rFVIIa recombinante en niños recomendadas por el grupo español de la SETH para la prevención y el tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidor.

Tipo de intervención	Preoperatorio	Días 1-5	Días 6-15
Cirugía menor	120-150 µg/kg*	• Día 1: 120-150 µg/kg cada 1,5-2 horas, las primeras cuatro dosis. • Días 1-2: misma dosis cada 2-4 horas. • Días 3-5: misma dosis cada 3-6 horas.	
Cirugía mayor	120-270 µg/kg*	• Día 1: 120-270 µg/kg cada 1,5-2 horas, las primeras cuatro dosis. • Días 1-2: 120-150 µg/kg cada 2 horas. • Días 3-5: 120-150 µg/kg cada 3-4 horas.	
Infusión contínua	Bolo de 120-150 µg/kg	• 30-50 µg/kg/h	15-50 µg/kg/h
*Existe experiencia con dosis más elevadas			

Tabla 6.4b. Dosis de rFVIIa recombinante en adultos recomendadas por el grupo español de la SETH para la prevención y el tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidor.

Tipo de intervención	Preoperatorio	Días 1-5	Días 6-15
Cirugía menor	90-120 µg/kg	• Día 1: 90-120 µg/kg cada 2 horas, las primeras cuatro dosis. • Días 1-2: misma dosis cada 3-4 horas. • Días 3-5: misma dosis cada 3-6 horas.	
Cirugía mayor	120 µg/kg*	• Día 1: 90-120 µg/kg cada 2 horas* • Días 2: misma dosis cada 2-3 horas. • Días 3-5: misma dosis cada 4 horas.	90-120 µg/kg cada 6 horas
Infusión contínua	Bolo de 120 µg/kg	30-50 µg/kg/h	15-50 µg/kg/h
*Existe experiencia con dosis más elevadas.			

Tabla 6.4c. Dosis de complejo protrombínico activado en niños y adultos recomendadas por el grupo español de la SETH para la prevención y el tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidor.

Tipo de intervención	Preoperatorio	Días 1-5	Días 6-15
Cirugía menor	50-75 UI/kg	50-75 UI/kg cada 12-24 horas	
Cirugía mayor	75-100 UI/kg	75-100 UI/kg cada 8-12 horas	75-100 UI/kg cada 12horas
Dosis diaria máxima: 200 UI/kg			

12. *Controles post-intervención.* Los pacientes con hemofilia leve que precisan tratamiento sustitutivo intensivo necesitan una monitorización posterior para descartar el desarrollo de inhibidor. El seguimiento del inhibidor después de la intervención también debe realizarse en los niños a los que se practique una intervención quirúrgica antes de los 50 días de exposición al factor.

Figura 6.1
Retirada de Port-A-Cath® por necrosis en la zona de implantación.

Figura 6.2
Artropatía bilateral de rodillas muy evolucionada que obligó a la implantación de dos prótesis.

Figura 6.3
Bomba de infusión continua con cartucho de reservorio de 50-100 mL.

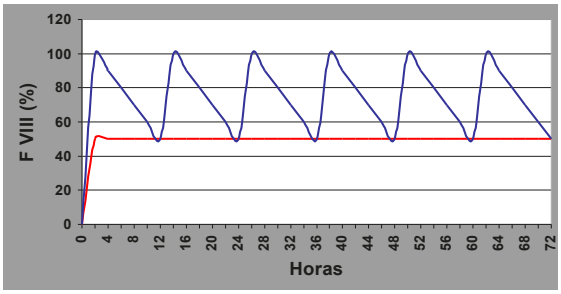


Figura 6.4

Niveles de factor VIII obtenidos con el tratamiento en bolus (línea azul) o en infusión continua (línea roja).

Figura 6.5

Sangrado doce horas después de una extracción dental en un paciente con hemofilia A leve.

ARTÍCULOS RECOMENDADOS

1. Batorova A, Holme P, Gringeri A, Richards M, Hermans C, Altisent C, Lopez-Fernández M, Fijnvandraat K; European Haemophilia Treatment Standardisation Board. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. Haemophilia. 2012 Sep;18(5):753-9. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02810.x. Epub 2012 Apr 25. PubMed PMID: 22530687.
2. Escobar M, Maahs J, Hellman E, Donkin J, Forsyth A, Hroma N, Young G, Valentino LA, Tachdjian R, Cooper DL, Shapiro AD. Multidisciplinary management of patients with haemophilia with inhibitors undergoing surgery in the United States: perspectives and best practices derived from experienced treatment centres. Haemophilia. 2012 Nov;18(6):971-81. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02894.x. Epub 2012 Jul 9. PubMed PMID: 22776076.
3. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, Klamroth R, Richards M, White B, Dolan G; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia. 2009 May;15(3):639-58. Review. PubMed PMID: 19444969.
4. Hermans C. Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. Thromb Res. 2012 Oct;130 Suppl 1:S50-2. doi: 10.1016/j.thromres.2012.08.274. PubMed PMID: 23026662.
5. Ljung RC, Knobe K. How to manage invasive procedures in children with haemophilia. Br J Haematol. 2012 Jun;157(5):519-28. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09089.x. Epub 2012 Mar 6. Review. PubMed PMID: 22390160.
6. Ozelo MC. Surgery in patients with hemophilia: is thromboprophylaxis mandatory? Thromb Res. 2012 Oct;130 Suppl 1:S23-6. doi: 10.1016/j.thromres.2012.08.265. PubMed PMID: 23026653.
7. Rangarajan S, Austin S, Goddard NJ, Négrier C, Rodríguez-Merchan EC, Stephensen D, Yee TT. Consensus recommendations for the use of FEIBA(®) in haemophilia A patients with inhibitors undergoing elective orthopaedic and non-orthopaedic surgery. Haemophilia. 2012 Sep 19. doi: 10.1111/hae.12028. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22989234.
8. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working.Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013 Jan;19(1):e1-47. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x. Epub 2012 Jul 6. PubMed PMID: 22776238.
9. Takedani H, Kawahara H, Kajiwara M. Major orthopaedic surgeries for haemophilia with inhibitors using rFVIIa. Haemophilia. 2010 Mar;16(2):290-5. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02149.x. Epub 2009 Nov 18. PubMed PMID: 19925628.

CAPÍTULO **7**

SANGRADOS EN OTRAS LOCALIZACIONES

María José Paloma

- Introducción
- Hematuria
- Hemorragia gastrointestinal
- Hemorragias en cavidad oral
- Manifestaciones hemorrágicas inusuales
- Figuras
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Aunque entre el 80-90% de las manifestaciones hemorrágicas del paciente hemofílico afectan al sistema musculoesquelético, un 5-10% de las hemorragias afectan a otros territorios como el sistema digestivo o genitourinario (Tabla 7.1).

Tabla 7.1. Incidencia de las diferentes localizaciones de las hemorragias en Hemofilia

Localización de la hemorragia	Incidencia
Hemartrosis	70-80%
Músculos/tejidos blandos	10-20%
Hemorragias en el sistema nervioso central	<5%
Otras hemorragias importantes	5-10%

HEMATURIA

La Hematuria es probablemente el tercer tipo de sangrado más frecuente en hemofílicos graves. Es mucho más frecuente en pacientes hemofílicos adultos, 31-70%, frente al 16-21% de los varones sanos mayores de 50 años[2]. Aunque la mayoría de los episodios ocurren sin trauma, son de corta duración y ceden espontáneamente con el reposo, en ocasiones la formación de coágulos puede provocar una obstrucción ureteral y desencadenar un cólico nefrítico. El sangrado puede originarse en cualquier punto del tracto urinario y el diagnóstico diferencial es amplio, abarcando desde causas benignas y transitorias (ejercicio físico o actividad sexual intensa, infecciones, litiasis) a neoplasias de vejiga, próstata o riñón (Figuras 7.1 y 7.2).

A pesar de que en la mayoría de los casos no se detecta la causa del sangrado, la evaluación de la hematuria en hemofílicos es superponible a la de los pacientes sin coagulopatía[2]. De acuerdo con la guía de la Sociedad Americana de Urología, la evaluación inicial comienza con la realización de una anamnesis y exploración física, la realización de un examen de la orina, así como pruebas radiológicas del tracto urinario superior. La cistoscopia está recomendada en pacientes mayores de 40 años con hematuria microscópica, o en aquellos pacientes de cualquier edad que presentan hematuria macroscópica de causa desconocida.

Si bien la hematuria en hemofílicos ha sido considerada como benigna, permanece sin establecerse si ésta puede ser responsable de un daño renal permanente. Kulkarni et al. encontraron una incidencia de enfermedad renal de 2,9% (3-5 veces más alta que en los varones de la población general)[3] y Soucie et al. describen un riesgo de muerte por enfermedad renal para la población hemofílica 50 veces mayor a la esperada en la población general[4]. Aunque, otros trabajos muestran datos contradictorios, estos hallazgos, sugieren que la hematuria quizás no sea tan inocua y que sea preciso realizar un control más estrecho de la función renal.

La federación mundial de la Hemofilia recomienda que la hematuria asintomática debe ser manejada con una hidratación vigorosa (3 litros /m2 de superficie corporal) y reposo en cama durante 48h. Estas medidas pueden ser suficientes para que la hematuria se resuelva.

Si el paciente refiere dolor, o la hematuria macroscópica persiste, debe ser tratado con infusión de concentrado de Factor para conseguir niveles del 50% de FVIII o 40% de FIX, durante 3-5 días, vigilando la presencia de coágulos u obstrucción de la vía urinaria.

Aunque tradicionalmente se ha recomendado la utilización de prednisona a dosis de 1 mg/Kg durante 3-5 días, en caso de que la hematuria macroscópica o el dolor lumbar persistan, la

asociación de corticoides no parece que aporte un claro beneficio[5]. Así dicha recomendación no aparece en la guía de la WFH, publicada recientemente[1].

El uso de antifibrinolíticos está contraindicado, principalmente en el sangrado del tracto urinario superior, por el riesgo de provocar la formación de coágulos y desencadenar una obstrucción urinaria.

HEMORRAGIAS GASTROINTESTINALES

La hemorragia gastrointestinal (HGI) es una causa relativamente común de sangrado espontáneo en pacientes hemofílicos. La incidencia de HGI varía entre el 10 y 25% de los hemofílicos[6]. Históricamente, aproximadamente el 30% de los pacientes hemofílicos fallecían por una hemorragia gastrointestinal (HGI) secundaria a una úlcera péptica[7]. Gracias a la disponibilidad de concentrados de factor VIII y IX, junto con la utilización de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o los antagonistas de los receptores H2 (anti-H2), estas cifras se han reducido drásticamente. La úlcera péptica, junto con la hemorragia de origen desconocido y la gastritis son las tres principales causas de HGI en hemofilia (Tabla 7.2)[8].

Tabla 7.2. Causas de HGI en hemofílicos[8]

Diagnóstico	Nº de diagnósticos	%	Nº episodios	%
Origen desconocido	6	22	12	28,5
Ulcera péptica	4	22	12	28,5
Gastritis	3	14	5	11,9
Estudio no realizado	2	11	4	9,5
Hematoma intestinal	1	7	2	4,8
Reflujo gastroesofágico	1	3,5	1	2,4
Varices esofágicas	1	3,5	1	2,4
S. Mallory-Weiss	1	3,5	1	2,4
Diverticulosis	1	3,5	1	2,4
Proctitis inespecífica	1	3,5	1	2,4
Hemorroides	1	3,5	1	2,4
Fisura anal	1	3,5	1	2,4
Total	28	100	42	100

Aunque el riesgo absoluto de sufrir una hemorragia gastrointestinal del tracto superior (HDA) en la población hemofílica no se conoce, Eyster et al., encontraron una incidencia anual de eventos clínicamente importantes del 1,3% (10 veces mayor que el 0,1% descrito en la población general)[6].

La HDA a menudo está ligada a la ingesta de fármacos, fundamentalmente a la toma de antinflamatorios no esteroideos (AINES) o de corticoides y a la infección por *Helicobacter Pylori*. Aunque la prevalencia de *H. pylori* es similar en hemofílicos a la de la población general, es más probable que los individuos con hemofilia sufran una hemorragia.

Las estrategias para evitar la HDA en hemofilia empiezan por la prevención de la úlcera péptica, procurando utilizar como antinflamatorios los inhibidores selectivos de la COX-2 y asociar un IBP o anti-H2 en los hemofílicos que toman corticoides o antinflamatorios[9].

Cuando se ha confirmado la infección por *H. pylori*, debe indicarse el tratamiento erradicador. Schulman et al. observaron una reducción importante de la incidencia de HDA tras el tratamiento erradicador (6,0% pacientes/año antes del tratamiento erradicador, frente al 1,7% tras el tratamiento)[10]. En la actualidad, se recomienda realizar un despistaje del *H. pylori* a todo hemofílico que refiera dispepsia o en pacientes con cirrosis por virus de la hepatitis C, debido al alto riesgo de HDA secundaria a la hipertensión portal. El tratamiento erradicador recomendado, en primera línea, es la combinación de la triple terapia con un IBP, amoxicilina y claritromicina durante 7-14 días.

Los pacientes hemofílicos que sufren una HDA requieren una valoración urgente del estado hemodinámico así como la aplicación inmediata del tratamiento sustitutivo y la asociación de fármacos antifibrinolíticos como terapia adyuvante. En la mayoría de los casos, es necesaria la realización de gastroscopia, para identificar y tratar la causa del sangrado (Figuras 7.3 y 7.4). (Tabla 7.3)[9].

Tabla 7.3. Estrategias para la prevención y tratamiento de la HDA en Hemofilia

Prevención	Tratamiento
• Utilizar Celecoxib 100-200 mg vo/12h o 200 mg/24h para el tratamiento del dolor en lugar de AINES. • Utilizar IBP o anti-H2 si es necesario tomar corticoides. • Descartar infección por *H.pylori* en hemofílicos con dispepsia y erradicarlo si es positivo. • Revisiones periódicas y tratamiento de varices esofágicas, en caso de descompensación hepática • Utilizar IBP o anti H2 + betabloqueante en hemofílicos con hipertensión portal	• Hemofilia grave: tto sustitutivo para alcanzar niveles 100% 5-7 días, disminuir a 50% los siguientes 5-7 días • Valorar antifibrinolíticos • IBP o anti-H2 • Endoscopia para identificar tratar lesión local • Monitorizar plaquetas, TP, fibrinógeno

HEMORRAGIAS DE LA CAVIDAD ORAL

Personas con hemofilia pueden sufrir hemorragias de la cavidad oral en muchas ocasiones a lo largo de su vida. Sonis y Musselman describen como el 9% de los eventos hemorrágicos de los hemofílicos afectan a la cavidad oral. Los puntos de sangrado más frecuentemente involucrados son el frenillo labial, seguido de la lengua, mucosa bucal y por último encías y paladar (Tabla 7.4)[11]. Los sangrados bucales habitualmente son secundarios a una causa traumática, a una pobre higiene bucal o de causa iatrogénica (Figura 7.5). Sonis y Musselman, observaron que en el 13,6% de los pacientes, el diagnostico de la hemofilia se realizó al haber sufrido una hemorragia bucal persistente, siendo este porcentaje mayor en el grupo de hemofílicos leves (28,8%)[11].

El manejo del cuidado dental debe centrarse en medidas de prevención (medidas de higiene bucal, fluorización, sellado de fisuras, consejos alimenticios y revisiones dentales periódicas) para conseguir reducir la necesidad de realizar procedimientos invasivos[12].

Si es necesario tratamiento, el dentista o cirujano debe contactar previamente con el hematólogo para poder programar el régimen sustitutivo necesario.

En pacientes con hemofilia leve o moderada, se pueden realizar procedimientos no invasivos con antifibrinolíticos únicamente, mientras que las limpiezas dentales y ciertas cirugías menores pueden realizarse con DDAVP. El uso tópico del ácido tranexámico reduce considerablemente la hemorragia.

Tabla 7.4. Frecuencia anual de hemorragias bucales que precisaron tratamiento sustitutivo

	Grave	Moderada	Leve	Total
Frenillo labial	80 (56%)	111 (62%)	18 (69%)	209 (60%)
Lengua	31 (22%)	42 (23%)	6 (23%)	79 (23%)
Mucosa bucal	30 (21%)	24 (14%)	2 (8%)	58 (17%)
Encías y paladar	1 (1%)	1 (1%)	0	2 (0.5%)
Total	**142**	**180**	**26**	**348**

En hemofilia grave, es necesaria la aplicación de concentrados de factor de forma profiláctica. Tradicionalmente, las guías internacionales han recomendado el uso del tratamiento sustitutivo para todos los procedimientos quirúrgicos, la anestesia mediante bloqueo del nervio alveolar inferior y tratamientos periodontológicos, a dosis suficientes para aumentar los niveles de factor al 50-100%, antes y durante 5-7 días después de la cirugía[13]. Recientemente, Hewson et al. han publicado un estudio en el que sugieren la posibilidad de realizar las extracciones dentarias sin la administración previa de tratamiento sustitutivo, utilizando únicamente antifibrinolíticos y aplicando minuciosas medidas locales de hemostasia (realización de cuidadosas incisiones, el uso de ácido tranexámico para rellenar cavidades y realizar enjuagues, taponamiento alveolar, suturas reabsorbibles y adhesivos de fibrina o celulosa oxidada o colágeno microfibrilar)[13].

Es importante valorar el tipo de anestesia local que se vaya a aplicar. Así mientras que la infiltración bucal puede administrarse sin necesidad de concentrado de factor previo, para el bloqueo anestésico del nervio alveolar inferior, se debe administrar tratamiento sustitutivo (Tabla 7.5)[14].

Tabla 7.5. Requerimiento hemostático en relación con la técnica anestésica

Técnica anestésica local	
Cobertura hemostática no necesaria	**Cobertura hemostática necesaria**
• Infiltración Bucal • Inyección intrapapilar • Inyección intraligamentosa	• Bloqueo dental inferior • Infiltración lingual

MANIFESTACIONES HEMORRÁGICAS INUSUALES

El *hematoma intramural de la pared intestinal* es otra manifestación hemorrágica descrita en el paciente hemofílico. Puede desarrollarse a cualquier nivel del tracto digestivo, de modo espontáneo o traumático. Se presenta de modo súbito con dolor abdominal importante, con signos de obstrucción intestinal y, en ocasiones, asociado a una hemorragia gastrointestinal. Es importante realizar el diagnóstico diferencial mediante técnicas de imagen con ecografía, TAC o resonancia, con urgencias quirúrgicas como la apendicitis aguda, perforación gástrica, etc.[15]

El sangrado hepático puede dividirse en tres tipos: hematoma de parénquima, hematoma subcapsular y hemobilia. El hematoma subcapsular puede estar asociado a hematoma de parénquima,

y habitualmente se produce tras una biopsia hepática (Figuras 7.6 y 7.7). El diagnóstico se realiza mediante ecografía o TAC y el tratamiento es fundamentalmente conservador[15].

El hematoma retrofaríngeo es una verdadera urgencia médica dada su evolución rápida hacia la obstrucción de la vía aérea, si no se realiza el tratamiento adecuado (Figuras 7.8 y 7.9)[16]. En ocasiones se ha relacionado con un cuadro de vómitos o un acceso tusígeno. Clínicamente puede manifestarse por dolor cervical, disfagia, disnea o voz gangosa. Es frecuente que los pacientes resulten infradiagnosticados en su fase temprana, pudiendo confundirse con una simple faringitis. La terapia sustitutiva debe hacerse precozmente ante la sospecha diagnóstica, incluso antes de realizar pruebas complementarias (Tabla 7.6)[1].

Tabla 7.6. Niveles de FVIII y IX deseados en hemorragias de cuello[1]

	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nivel deseado (UI dL^{-1})	Duración (días)	Nivel deseado (UI dL^{-1})	Duración (días)
Tratamiento inicial	80 -100	1-7	60-80	1-7
Tratamiento de mantenimiento	50	8-14	30	8-14

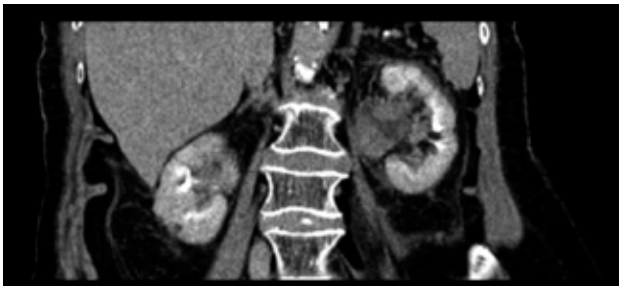


Figura 7.1

Hematoma pelvis renal.

Masa en pelvis renal izquierda y engrosamiento del tercio proximal del uréter ipsilateral, compatible con hematoma subepitelial de la pelvis renal (síndrome de Antopol-Goldman).

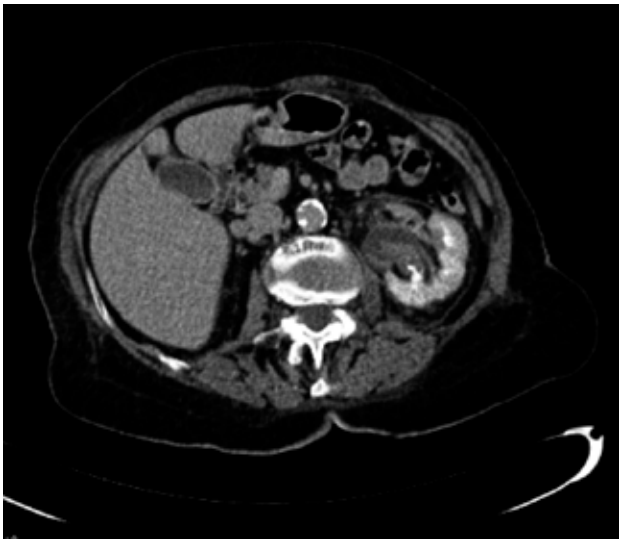


Figura 7.2

Hematoma pelvis renal.

Masa en pelvis renal izquierda y engrosamiento del tercio proximal del uréter ipsilateral, compatible con hematoma subepitelial de la pelvis renal (síndrome de Antopol-Goldman).

Figura 7.3

Hemorragia digestiva. Esofagitis.

Se observa un gran coágulo adherido al esófago con pequeñas laceraciones pericoágulo. Hemorragia digestiva alta en relación a esofagitis distal.

Figura 7.4

Hemorragia digestiva. Esofagitis.

Mismo paciente de la Figura 7.3. Imagen obtenida a los 4 días de la anterior. Lesiones de esofagitis péptica y dos rasgaduras mucosas con sendos coágulos, uno de ellos organizado y de gran tamaño, a nivel de esófago distal.

Diagnóstico endoscópico: Esofagitis péptica.

Sº de Mallory Weiss, con lesiones con alto riesgo de resangrado.

Figura 7.5

Sangrado labio y mucosa cavidad oral tras traumatismo.

Figura 7.6

Hematoma hepático

Se aprecia un aumento de tamaño del lóbulo hepático izquierdo a expensas de una imagen ocupacional de densidad heterogénea, con dimensiones aproximadas de 11,5 cm en el eje anteroposterior, 8 cm en el transverso y 6 cm en el superoinferior. Sus bordes sugieren dependencia intraparenquimatosa y subcapsular. No presenta captación de contraste ni signos de sangrado activo. Pequeña cantidad de aerobilia.

Conclusión: Imágenes compatibles con la presencia de gran hematoma en LHI, intraparenquimatoso y subcapsular.

Figura 7.7

Hematoma hepático

Se aprecia un aumento de tamaño del lóbulo hepático izquierdo a expensas de una imagen ocupacional de densidad heterogénea, con dimensiones aproximadas de 11,5 cm en el eje anteroposterior, 8 cm en el transverso y 6 cm en el superoinferior. Sus bordes sugieren dependencia intraparenquimatosa y subcapsular. No presenta captación de contraste ni signos de sangrado activo. Pequeña cantidad de aerobilia.
Conclusión: Imágenes compatibles con la presencia de gran hematoma en LHI, intraparenquimatoso y subcapsular.

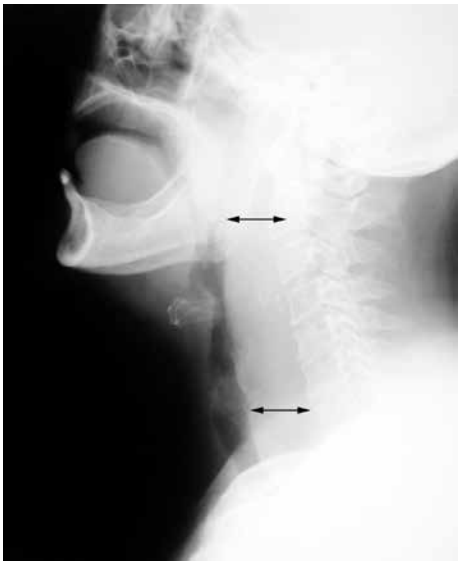


Figura 7.8

Hematoma retrofaríngeo

La radiografía cervical lateral presenta un espacio prevertebral de inusuales dimensiones, lo que hace sospechar, junto con la clínica y exploración, que el paciente presenta un importante hematoma retrofaríngeo.

Figura 7.9

Hematoma retrofaríngeo

TAC cervical: Paciente con cánula de intubación con importante hematoma que se extiende desde nasofaringe a porción alta de hipofaringe.

BIBLIOGRAFIA

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen NS et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2012; 1-47.
2. Quon DV, Konkle A. How we treat: Haematuria in adults with haemophilia. Haemophilia 2010; 16:683-685.
3. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt B et al. Renal disease among males with haemophilia. Haemophilia 2003; 9:703-710.
4. Soucie JM, Nuss R, Evatt B et al. Mortality among males with haemophilia: relations with source of medical care. Blood 2000; 96:437-442)
5. Rizza CR, Kernoff PB et al. A comparison of coagulation factor replacement with and without prednisolona in the treatment of haematuria in haemophilia and Christmas disease. Thromb Haemost 1977; 37:86-90.
6. Eyster ME, Asaad SM, Gold SE et al. Upper gastrointestinal bleeding in haemophilics: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflamatory drugs. Haemophilia 2007; 13: 279-286.
7. Cagnoni PJ, Aledort L. Gastrointestinal bleeding in hemophilia as a complication of the use of over the Counter Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Am J Hematol 1994; 47:336-337.
8. Mittal R, Spero JA, Lewis JH et al. Patterns of Gastrointestinal Hemorrhage in Hemophilia. Gastroenterology 1985; 88:515-522.
9. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. Haemophilia 2010; 16:360-362.
10. Schulman S, Rehnberg AS, Hein M et al. Helicobacter pylori causes gastrointestinal hemorrhage in patients with congenital bleeding disorders. Thromb Haemost 2003; 89:741-746.
11. Sonis AL, Musselman RJ. Oral bleeding in classic hemophilia. Oral Surg. 1982; 53:363-366.
12. Jover A, Poveda R et al. Dental treatment of patients with coagulation factor alterations: An update Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007; 12:E380-7.
13. Hewson I, Makhmalbaf et al. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. Haemophilia 2011; 17:e185-e188.
14. Brewer A, Correa ME. Guidelines for Dental Treatment of Patients with Inherited Bleeding Disorders. Montreal: World Federation of Haemophilia 2006:40.
15. Girolami A, Vettore S et al. Rare and Unusual bleeding manifestations in Congenital Bleeding Disorderes: An annotated Review. Clinical and applied Thrombosis/Hemostasis 2012; 18:121-127
16. Bogdan CJ, Strauss M, Ratnoff OD. Airway obstruction in hemophilia (factor VIII deficiency): a 28-year institutional review. Laryngoscope 1994; 104:789-794.

Bloque 3

Hemofilia: tratamiento

CAPÍTULO **8**

MODALIDADES TERAPÉUTICAS

José Félix Lucía Cuesta

- Introducción
- Modalidades terapéuticas
- Tratamiento a demanda
- Tratamiento profilactico
- Tratamiento domiciliario
- Tratamientos adyuvantes
- Figuras
- Bibliografía

INTRODUCCION

Las hemofilias A y B se definen por una tendencia hemorrágica crónica como consecuencia de una deficiencia de factores VIII (FVIII) y IX (FIX) respectivamente. La clínica hemorrágica va a estar presente en relación directa al grado de defecto de esos factores plasmáticos. La enfermedad se transmite de modo recesivo y ligado al cromosoma X y es consecuencia de mutaciones en los genes correspondientes (Figuras 8.1 y 8.2). Las manifestaciones hemorrágicas en las formas graves de hemofilias A y B (< 0,01UI de FVIII o FIX /mL^{-1}), lo que se conoce como fenotipo hemorrágico, varía de unos niños a otros y en algunos no se expresan hasta que empiezan a caminar o correr. Las formas moderadas de hemofilia A o B (>0,01 FVIII o FIX < 0,05 UI/mL^{-1}) o leves (>0,05 FVIII o FIX < 0,5 UI mL^{-1}) pueden no sangrar hasta sufrir traumatismos o cirugías y siempre en relación con los niveles de factor VIII o IX en sangre. Los accidentes hemorrágicos en las formas graves ocurren habitualmente en los músculos y articulaciones; sin embargo, localizaciones precisas aunque mucho menos frecuentes: sistema nervioso central, suelo de la boca, etc. pueden tener riesgo vital[1] (Figura 8.3).

MODALIDADES TERAPÉUTICAS

El concepto de terapéutica en personas con hemofilia, es decir el desarrollo de todas las medidas encaminadas a conseguir la misma calidad de vida que otro individuo coetáneo no afecto se contempla dentro de lo que se conoce como "tratamiento integral" y es competencia de los Centros y Unidades de Hemofilia[2].

La base esencial del tratamiento es prevenir y tratar las hemorragias, administrando siempre que sea posible concentrados específicos de factor. Como norma general han de tratarse de modo precoz, preferiblemente antes de las dos horas, y en caso de duda tratar siempre. Los pacientes que han experimentado otros sangrados suelen referir la existencia de una especie de "aura" previa. Ante cualquier proceso los pacientes deben acudir al Hospital o Centro de Hemofilia donde se establecerá una valoración de la localización, intensidad y gravedad de la lesión. Todas las personas con hemofilia deben estar identificadas haciendo constar el tipo, gravedad de la misma y si han desarrollado inhibidores[3]. Las modalidades terapéuticas quedan definidas como:

- Tratamiento a demanda
- Tratamiento profiláctico
- Estas dos modalidades pueden realizarse en el ámbito domiciliario, y requirir de tratamiento adyuvante

TRATAMIENTO A DEMANDA

En las hemorragias leves, discretos hematomas, pequeñas cirugías, o extracciones dentarias, la administración de DDAVP puede elevar los niveles de FVIII de tres a seis veces el valor basal en las hemofilias A moderadas y leves, y puede ser el tratamiento ideal para evitar el uso de FVIII que en el caso de ciertas mutaciones (Tabla 8.1) su empleo aunque no sea regular puede inducir la génesis de inhibidores. Este fármaco sólo puede emplearse en las hemofilias A y en aquellos que responden al mismo, por lo que es preceptivo realizar una prueba previa. La dosis habitual recomendada es de 15 $\mu g\ mL^{-1}$ en 50-100 mL de suero fisiológico a pasar en 20-30 minutos. Se deben tener presentes tres circunstancias relacionadas con este fármaco: el agotamiento de la respuesta al cabo de varios días (taquifilaxia), la retención de agua y riesgo de sobrecarga cardíaca y finalmente el riesgo de edema cerebral en niños de menos de dos años. En niños siempre debe administrarse con cautela. Esta precaución debe extenderse a personas con hemofilia y enfermedad cardiovascular[4].

Tabla 8.1. Riesgo porcentual de formación de inhibidores en pacientes con hemofilia A moderada o leve.

Mutaciones con riesgo de inhibidores demostrado				
Exon	**Cambio Nucleotídico (c.)**	**Cambio Aminoácidico (p.)**	**Dominio**	**Comentarios**
12	1834C>T	R593C	A2	15% de 41 pacientes con esta mutación han desarrollado inhibidores
23	6506G>A	R2150H	C1	32% de 41 pacientes con esta mutación han desarrollado inhibidores
25	6744G>T	W2229C	C2	38% de 13 pacientes con esta mutación han desarrollado inhibidores

Las hemorragias importantes son tributarias de tratamiento sustitutivo. Siempre que existan preparados comerciales, deben de prevalecer sobre los componentes sanguíneos. La cantidad de factor a administrar dependerá de la gravedad y duración de las pérdidas sanguíneas. La elección de la dosis se valorará de acuerdo con su vida media, que del FVIII es de 8 a 12 horas, y de su distribución en el medio interno. Se sabe que una unidad de FVIII por Kg de peso del paciente eleva el nivel de FVIII dos unidades. De acuerdo con este principio la dosis requerida se calcula multiplicando el peso del paciente por la dosis a alcanzar y por 0,5 (por ejemplo, para 50 Kg de peso y elevación de FVIII del 40% sería: 50 x 40 x 0,5 = 1.000 UI). En el caso de la hemofilia B una unidad de FIX eleva el FIX en sangre una unidad, por ello siguiendo el ejemplo anterior la dosis a administrar seria: 50 x 40 = 2.000 UI. Su vida media es de 18 a 24 horas[5]. En la Tabla 8.2 se expone una orientación sobre el tratamiento recomendado en distintas situaciones hemorrágicas.

Tabla 8.2. Escobar MA. Textbook of haemophilia. Second edition. Pg 165-175. Edited by Christine Lee A, Berntorp E, Hoots K. 2010

Hemorragia	**D. Optima**	**Dosis (UI/Kg de peso corporal**		
		Factor VIII	**Factor IX**	**Duracion**
Articular	30-50	15-25	30-50	1-2 Días
Muscular	30-50	15-25	30-50	1-2 Días
Gastro-intestinal	40-60	30-40	40-60	7-10 Días
Mucosa oral	30-50	15-25	30-50	H. Curación
Epistaxis	30-50	15-25	30-50	H. Curación
Hematuria	30-50	15-25	30-50	H. Curación
SNC	80-100	50	80-100	10-21 Días
Retroperitoneal	50-100	30-50	60-100	7-14 Días
Trauma y cirugía	50-100	30-50	60-100	H. Curación
H: hasta				

En el caso del las hemofilias B graves, las 10- 20 primeras infusiones deberán hacerse en el hospital para evitar la génesis de inhibidores que se pueden acompañar de reacciones anafilácticas especialmente en mutaciones genéticas de riesgo o pacientes con antecedentes familiares[5].

El tratamiento a demanda puede realizarse en pacientes ingresados en forma de bolos o infusiones intermitentes, o de modo continuo; en esta última modalidad se deben considerar parámetros farmacocinéticos, vida media, aclaramiento, recuperación del factor, etc. para ajustar la dosis de modo horario con la consiguiente trascendencia de adecuación de dosis y farmacoeconomía.

TRATAMIENTO PROFILACTICO

Las hemorragias de los pacientes con hemofilia grave son recidivantes especialmente en músculos y articulaciones. Se discute el número de las mismas para que el inicio de las lesiones degenerativas articulares a la larga se hagan definitivas (Figura 8.4), pero se acepta que más de tres son suficientes para desencadenar el proceso. Por ello la terapéutica a demanda no evita esta complicación y, como ya se sabe, desde los estudios por el grupo sueco de Malmö, la protección articular total hasta completar el desarrollo musculo-esquelético se consigue con la trasformación fenotípica de un paciente grave en moderado o leve por medio de la infusión continuada o profiláctica de FVIII o FIX por vía intravenosa. El propósito de la terapéutica profiláctica aplicando este principio sería impedir o retrasar no sólo el deterioro articular, sino obviar en muchas situaciones otros procesos graves como la temida hemorragia cerebral. Existen tres protocolos de uso en la mayoría de los centros de hemofilia:

El protocolo total de Malmö: 25-40 UI Kg^{-1} tres veces por semana en el caso de la hemofilia A y dos veces en el caso de la B.

El régimen de Utrech u holandés o de dosis intermedias: 15-30 UI Kg^{-1} tres veces por semana para la hemofilia A y dos veces en el caso de la B. Estas dosis se modifican en función de la respuesta clínica.

El régimen canadiense o de dosis escalonada, o adaptada en el que se empieza con una dosis única de 50 UI Kg^{-1} a la semana que se va incrementando en función de la tendencia hemorrágica y la aparición de articulaciones diana (tres o más hemorragias en una articulación en un periodo de tres meses)[6].

Los protocolos deben ser individualizados siempre que se pueda basándose en la edad, accesos venosos y fenotipo hemorrágico. El comienzo en niños menores de dos años conviene hacerse

una vez a la semana y escalonarlos en función de la accesibilidad venosa (Figura 8.5). Es aconsejable realizarlo en las venas de la mano hasta conseguir el denominado efecto "tunel" (Figura 8.6). Es recomendable administrar la profilaxis haciéndola coincidir con situaciones de mayor actividad física. El fracaso de la profilaxis en alguna articulación obliga a realizar terapéuticas complementarias: sinovectomía o sinoviortesis cuando se establecen sinovitis crónicas (Figura 8.7).

TRATAMIENTO DOMICILIARIO

El tratamiento ideal en personas con hemofilia es la profilaxis; sin embargo, existen casos en los que ni esta forma de terapia ni la de demanda se practican en el hospital. Existe por tanto una forma de infusión o autoinfusión realizada en casa. En este caso los pacientes o sus cuidadores tienen que tener la formación mínima en lo referente a la naturaleza de la enfermedad, modo de infusión y características del producto que se administra además de estar entrenados en esta actividad (Figura 8.8). Los accesos venosos centrales *(port-a-cath)* precisan asepsia rigurosa y cuidados muy precisos. Todos estos aspectos deben ser valorados periódicamente por las Unidades de hemofilia a las que se entregará un registro de las incidencias ocurridas y las infusiones practicadas[7].

TRATAMIENTOS ADYUVANTES

Con independencia de aplicar concentrados de factor o desmopresina (en la hemofilia A), la protección de la zona lesionada, el reposo de la misma, la aplicación de hielo, la compresión y la elevación del miembro donde se ubica, (PRICE por sus correspondientes palabras en inglés) pueden ser empleados en músculos y articulaciones. La fisioterapia o rehabilitación es obligatoria para fortalecer los músculos o corregir los defectos de grupos musculares establecidos como respuesta antiálgica. Los antifibrinolíticos son efectivos en las hemorragias localizadas en zonas de gran actividad fibrinolítica como la boca. Finalmente, ciertos inhibidores de la COX-2 pueden ser administrados como antiinflamatorios con cierta prudencia en las hemartrosis y ciertas artritis crónicas[6].

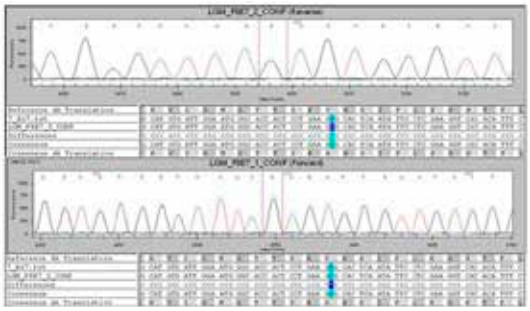


Figura 8.1

Alineamiento de la reacción de secuenciación directa y reversa para el exón 7 del fador VIII con la secuencia salvaje de este factor extraída del genebank. En la figura se observa la mutación c. 854T>C que corresponde en la proteína a p. Val266Ala, que da lugar a un fenotipo de hemofilia A leve.

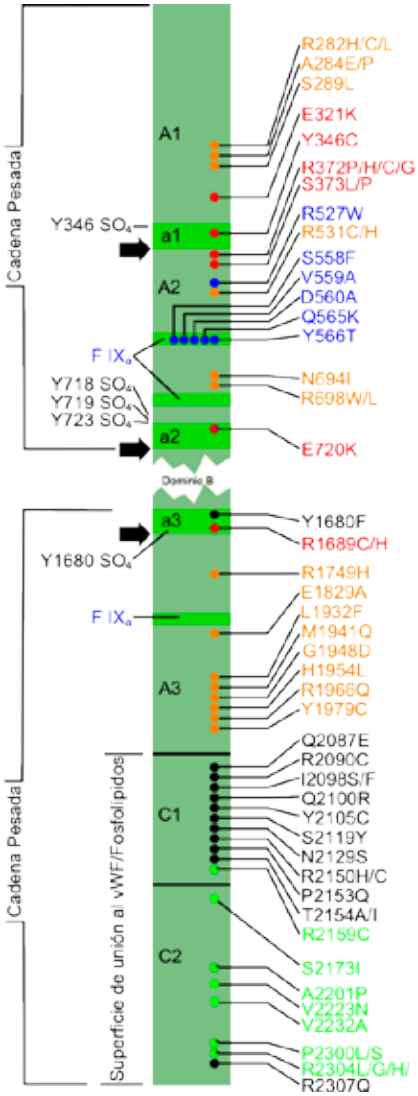


Figura 8.2

Algunas de las mutaciones frecuentes en el gen del factor VIII que condicionan formas de hemofilias moderadas y leves. FvW: factor von Willebrand. FVIIIa: factor VIII activado. FIXa: factor IX activado.

- Activación por la trombina
- Estabilidad del Factor VIII$_a$
- Interacción con el F vW
- Unión a los fosfolípidos
- Interacción con el F IX$_a$

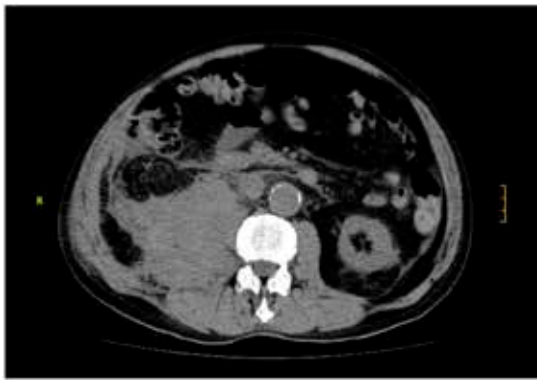


Figura 8.3

Hematoma de psoas.

Imagen por TAC de un paciente afecto de hemofilia A grave en la que se observa un hematoma grave de psoas (R).

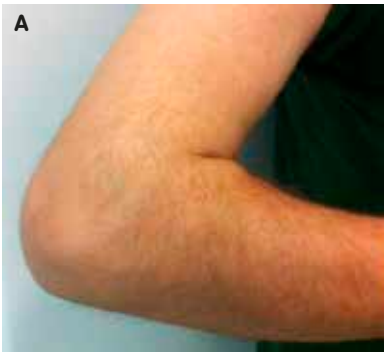


Figura 8.4a

Hemartrosis de codo derecho.

Se observa hinchazón de la región y pérdida de los relieves anatómicos normales.

Figura 8.4b

Placa de rayos X de codo.

Se aprecian signos degenerativos: disminución del espacio interarticular, osteoporosis, caras articulares irregulares, discreto crecimiento osteofítico y pequeño quiste. Todo ello como consecuencia de hemorragias continuadas en esta articulación.

Figura 8.5

Acceso venoso.

Los accesos venosos en niños menores de dos años suponen un reto en el tratamiento continuado de las hemofilias graves; por eso se proponen las infusiones semanales para ir aumentando el número de las mismas a medida que las venas se hacen más patentes.

Figura 8.6

Efecto tunel.

Zona de fácil localización y acceso venoso, con sensibilidad disminuida como consecuencia de las infusiones. Fenómeno conocido como efecto "túnel".

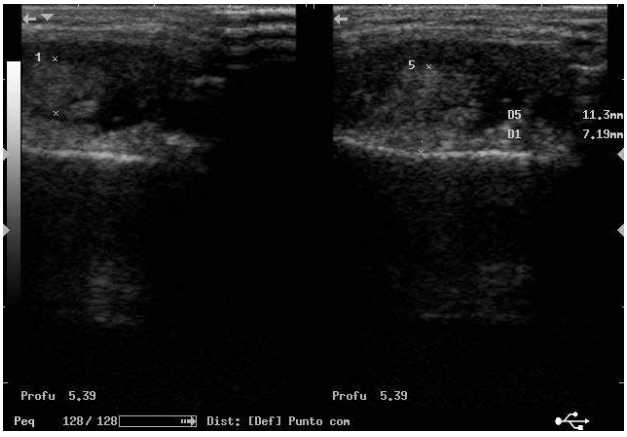


Figura 8.7

Sinovitis.

Se observa una masa algodonosa, asociada a la proliferación vellosa de la sinovial, por encima de la parte inferior brillante, ecorrefringente, que corresponde a la misma engrosada.

Figura 8.8

Tratamiento domiciliario.

El tratamiento domiciliario precisa un entrenamiento que comienza en la infancia con los padres o tutores y posteriormente los propios pacientes toman el relevo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stonebracker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walter I, Broker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. Haemophilia 2010; 16:20-32.
2. Evatt BL, Black C, Botorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. Haemophilia 2004; 10(4); 9-13.
3. Singleton T, Krusse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with haemophilia and von Willebrand disease. J Emerg Med 2010; 39:158-165.
4. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild haemophilia A. Blood Coagul Fibrinolysis 2010; 21:615-9.
5. Shibata M, Shima M, Misu H at al. Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphyilactic reactions to factor IX concentrates. Haemophilia 2003; 9:269-71.
6. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen NS et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. Guidelines. 2012: 1-4.
7. Teitel JM**,** Barnard D, Issraels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. Haemophilia 2004; 10:118-33.

CAPÍTULO **9**

ACCESOS VASCULARES

Faustino García

- Introducción
- Tipos de accesos venosos
- Figuras
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo se describirán las alternativas existentes al acceso venoso periférico para la administración del concentrado de factor en los pacientes hemofílicos. Se detallarán las complicaciones relacionadas con el uso de los dispositivos de acceso venoso central (DAVCs) y las medidas preventivas para evitarlas. Por último se hará una breve descripción de las fístulas arterio-venosas (FAV) como alternativa a los DAVCs.

El modelo del tratamiento de la hemofilia grave, está basado en la profilaxis precoz para prevenir los sangrado recurrentes y, en caso de desarrollo de inhibidor, la erradicación del mismo mediante la inducción de inmunotolerancia (ITI). Ambos tratamientos requieren repetidas infusiones, iniciados frecuentemente en edades tempranas, requiriendo un acceso venoso estable y adecuado. Para superar las dificultades de la venopunción regular en niños sin venas periféricas adecuadas se están usando los dispositivos de acceso venoso central (DAVC), aunque complicaciones como infecciones y trombosis afectan a su duración. Una alternativa a los dispositivos de acceso venoso central la constituye la utilización de fístulas arteriovenosas, que tiene menos complicaciones infecciosas y trombóticas y tienen una larga durabilidad[1].

TIPOS DE ACCESOS VENOSOS

En la Tabla 9.1 se muestran los distintos tipos de accesos venosos con los puntos a favor y en contra de cada uno[2]

Tabla.9.1 Aspectos a favor y en contra de los distintos accesos venosos en niños hemofílicos.

Tipo de acceso	A favor	En contra
Vena periférica	• No requiere de instrumentos externos • No cambios anatómicos • No requiere cirugía • No precisa de cuidados especiales	• Baja probabilidad de acceso en el primer intento • Posible hematoma en el lugar de inserción
DAVC tunelizados externos	• Inserción percutánea • No precisa de agujas • Uso inmediato • Bajo riego de extravasaciones	• Riesgo de infecciones • Duración limitada (< 1 año) • Precisa de riguroso entrenamiento • Cuidados frecuentes • Riesgo de trombosis • Limita algunas actividades físicas • Escasa aceptabilidad • Riesgo de desplazamiento
DAVC totalmente implantado con reservorio subcutáneo	• Larga duración (> 1 año) • Cuidados menos frecuentes • No limitación de la actividad física • Estéticamente aceptable	• Riesgo de infecciones • Precisa entrenamiento riguroso • Procedimiento quirúrgico • Se requiere aguja especial • Posible erosión de la piel tras prolongado uso • Riesgo de trombosis
Fístula arteriovenosa	• No infecciones • Larga duración (años) • No requiere cuidados especiales • Técnica de venopunción estándar • No limitación de actividades físicas • Estéticamente aceptable	• Retraso en su uso (1-3 meses) • Procedimiento quirúrgico por cirujano experto. • Riesgo de trombosis • Riesgo de complicaciones relacionadas con el shunt • Riesgo de dismetría del miembro superior (raro)

DAVC: Dispositivo de acceso venoso central

Venas periféricas

Son la opción preferida si son lo suficientemente grandes para soportar frecuentes infusiones. El principal factor limitante es el adiestramiento de los cuidadores y de los propios pacientes en técnicas de venopunción. Los esquemas actuales de profilaxis de incrementar progresivamente la dosis y frecuencia de administración son muy adecuados para habituarse a la venopunción.

Dispositivos de acceso venoso central (Tabla 9.1).

Los DAVCs permiten la adopción de las recomendaciones de profilaxis actuales y de ITI, así como un acceso rápido para el tratamiento rápido de episodios agudos. Edad del paciente, frecuencia de sangrados y el uso de profilaxis o ITI son aspectos a considerar para seleccionar a los candidatos para colocar un DAVC. En hemofilia, los reservorios son preferidos a los externos, sobre todo en el caso de inhibidor, por ser menos probable que se infecten, tienen mayor duración y requiere menos cuidados. Una vez que las venas periféricas sean útiles, se deberían retirar (Figuras 9.1, 9.2, 9.3, 9.5, 9.6 y 9.7). En los niños, la transición a la venopunción suele ocurrir a los 7-8 años y varios meses de adiestramiento[1].

Colocación, cuidados y monitorización (Tabla 9.2)

Los DAVCs se implantan bajo condiciones asépticas y anestesia general, con profilaxis antibiótica de amplio espectro antes y seis horas después de la inserción. En el caso de un reservorio, se coloca en un bolsillo subcutáneo debajo de la clavícula y el catéter pasa por un túnel subcutáneo desde el bolsillo hasta la incisión cervical (Figuras 9.8, 9.9, 9.9, 9.13, 9.14 y 9.15). La colocación (tanto quirúrgica como radiológica intervencionista) debería realizarse en acuerdo con el hematólogo especialista en hemofilia, existiendo varias pautas de preparación con concentrado de factor, que en el caso de inhibidores requerirá concentrado de complejo protrombínico o factor VII activado recombinante (Tabla 9.3)[3]. Las contraindicaciones para su colocación se muestran en la Tabla 9.4.[4]

Tabla 9.2. Selección de DAVCs, cuidados y monitorización. (Ewenstein BM et al. 2004)

Selección
• Selección de DAVCs con el menor diámetro de catéter necesario para infusión del agente terapéutico. • Los reservorios son preferibles a los catéteres externos, sobre todo en pacientes con inhibidor. • Uso preferencial de vena yugular interna derecha para la colocación del Dispositivo DAVC. • La posición de la punta del DAVC se colocará en la unión de la VCS y AD o inmediatamente encima.
Cuidados
• Limpieza de la piel con iodo-povidona al 10% o clorhexidina al 2%. • Limpieza del DCVC después de cada uso con heparina o suero salino con agujas de ≥ 10 ml, manteniendo presión positiva al final de la embolada. • Profilaxis con antibióticos ante procedimientos odontológicos o invasivos.
Monitorización
• Reevaluar periódicamente la posibilidad de venopunción periférica. • Después de 4 años, realizar venografías y/o ecografías Doppler, para detectar eventos trombóticos subclínicos.
VCS: Vena cava superior. **AD:** Aurícula derecha.

Tabla 9.3. Niveles de factor plasmático para colocación de DAVC (Valentino et al., 2005)	
	Nivel de factor deseado (%)
Preoperatorio	100
2 - 3 días después	50 - 100
1 - 5 días después	30 - 75

Tabla 9.4. Contraindicaciones para DAVCs.(Fijnheer et al, 2002)
Contraindicaciones de colocación de DAVC
• Infecciones activas (incluidas caries severas). • En pacientes a los que se haya retirado un DAVC por infección se puede colocar un nuevo DAVC tras la resolución del proceso infeccioso. • Historia de trombosis en relación a DAVC (sobre todo si existe trombofilia)

Educación (Tabla 9.5)

El éxito del uso a largo plazo de los DAVC dependerá del compromiso entre pacientes/cuidadores y profesionales.[5]

Tabla 9.5. Educación. (Ewenstein BM et al. 2004)
Información general
• Indicaciones para colocación de DAVCs. • Anatomía del lugar de colocación. • Apariencia normal y patológica del lugar de colocación. • estrategias para solución de problemas. • Teléfono de contacto de 24 h para información si existen complicaciones.
Técnicas de manejo
• Lavados de manos. • Técnicas asépticas de manejo. • Reconstitución de concentrado de factor. • Preparación de campo estéril con la equipación necesaria. • Retirada del concentrado de factor, uso de suero salino y heparina en las agujas. • Preparación de la aguja. • Limpieza del lugar de infusión. • Insertar la aguja Hubber en la posición correcta (caso de reservorio) • Administración de concentrado de factor, suero salino y heparinización. • Retirada de la aguja. • Sellado del CVC con heparina o suero salino.

Complicaciones

Complicaciones precoces (Figuras 9.11 y 9.12): Están relacionadas con el proceso de colocación. Se describen en la Tabla 9.6.

Complicaciones tardías: Son la mayoría y aparecen con el uso excesivo. Se trata de infecciones, trombosis y problemas mecánicos.[6]

Tabla 9.6. Complicaciones agudas: (En relación con el procedimiento)

Complicaciones agudas
• Hematoma pericatéter. • Hemorragia mediastínica. • Perforación. • Neumotórax. • Embolismo de aire. • Punción arterial. • Arritmias cardíacas. • Taponamiento pericárdico.

Infecciones (Figura 9.4)

Son las complicaciones más importantes y son la causa más frecuente de su retirada.

Las infecciones ocurren con más frecuencia en inhibidores y en edades más precoces, siendo la incidencia especialmente elevada en los pacientes que están en ITI. Se asocian típicamente a Staph epidermidis y aureus. En la mayoría de los casos se pueden tratar sin necesidad de retirar del dispositivo. Cualquier decisión de retirada se demorará hasta que el tratamiento ATB haya acabado y los cultivos repetidos sean positivos. La indicación de retirada del dispositivo se detalla en la Tabla 9.8. Los tipos de infecciones se describen en la Tabla 9.7.[5,7]

Tabla 9.7. Tipos de infecciones

Tipo	Localización
Locales	Lugar de salida del catéter
Regionales	Catéter tunelizado o del reservorio
Sistémicas	Porción interna del catéter y bacteriemias.

Tabla 9.8. Indicación de retirada de DCVC por infección. (Ewenstein BM et al. 2004)
Indicaciones de retirada de DCVC por infección
• Persistencia de hemocultivos positivos a pesar de tratamiento antibiótico apropiado. • Infección recurrente con el mismo organismo tras un tratamiento antibiótico sistémico con éxito. • Bacteriemia persistente durante 48-72 horas a pesar de un tratamiento antibiótico apropiado. • Infecciones por organismos probablemente resistentes a antibioterapia en relación a un DCVC. • Infecciones del túnel o del reservorio. • Erosiones de la piel sobre el reservorio.

Trombosis

La incidencia de trombosis está infraestimada pues muchas de ellas son silentes (incluidas las que producen trombosis venosa profunda (TVP)). El riesgo de trombosis no está afectado por la edad del paciente o la presencia de inhibidor. Si la TVP detectada por ecografía y/o venografía es clínicamente significativa, puede estar relacionada con la duración de uso del DAVC. La profilaxis antitrombótica con anticoagulación no está recomendada en niños con hemofilia, por lo que el mantenimiento y el seguimiento son los pasos claves en la prevención antitrombótica del DACV.[6]

Problemas mecánicos

Son las menos frecuentes y se detallan en la Tabla 9.9.

Tabla 9.9. Complicaciones mecánicas (Domm JA et al, 2004)

Tipo	Descripción	Consecuencias posibles	Actitud
Síndrome del "pellizco".	Compresión del catéter a su paso entre la clavícula y la primera costilla en el espacio costo-clavicular.	• Rotura de catéter o embolización distal.	Retirada del catéter.
Desplazamiento del catéter	Desplazamiento de punta de catéter desde vena cava superior hacia aurícula derecha, vena yugular o venas axilares	• Alteración de ritmo cardíaco. • Trombos murales en aurícula derecha.	Reposición o retirada del catéter

Fístulas arterio-venosas

Constituyen otra opción de acceso venoso en hemofílicos que han presentado problemas repetidos con los CVCs. Se crean en la parte superior del brazo y consisten en anastomosis término-terminal o lateral.lateral entre la arteria braquial y la vena adyacente (basílica o cefálica) en brazo no dominante. La FAV debe madurar 6-8 semanas antes de ser usada. Se requiere un cirujano experto para su realización y seguimiento periódico con ecografía doppler.[1]

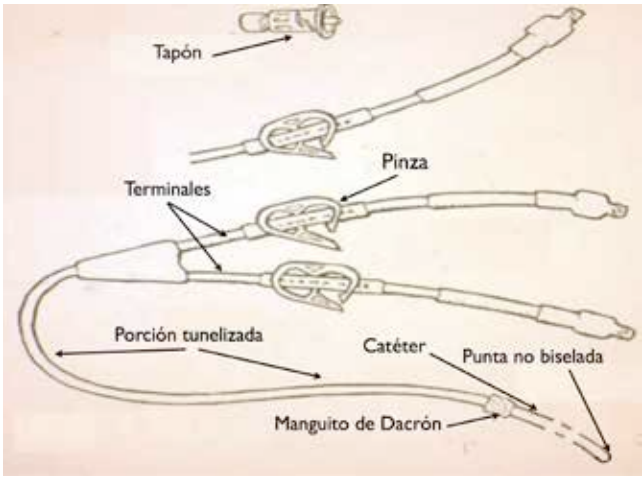


Figura 9.1

Decripción de las distintas partes de un DAVC tipo Hickman.

Obsérvese la porción tunelizada subcutánea desde la porción triangular hasta el manguito de dacrón.

Figura 9.2

Paciente portador de DAVC tipo Hickman de dos luces externas.

Figura 9.3

DAVC tipo Hickman de dos luces a mayor detalle.

Figura 9.4
Infección localizada y regional en DAVC tipo Hickman.

Figura 9.5
DAVC con reservorio cutáneo bicameral.

Figura 9.6
Reservorio unicameral.

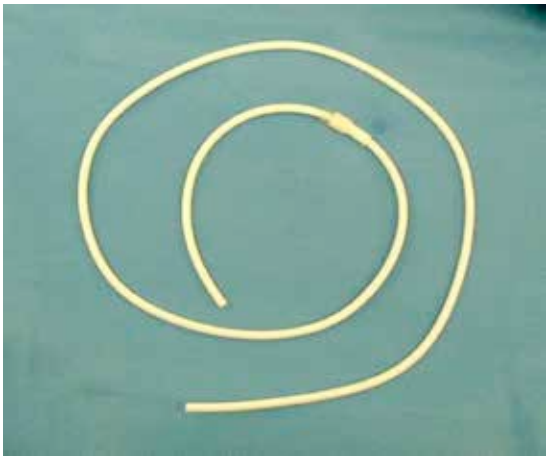


Figura 9.7

Catéter de silicona. Son os más utilizados por su buena tolerancia y manejabilidad para implantarlos.

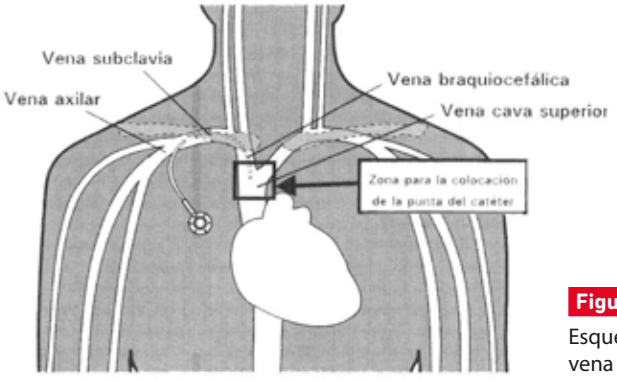


Figura 9.8

Esquema de un DAVC colocado a través introducción por vena subclavia derecha llegando a vena cava superior.

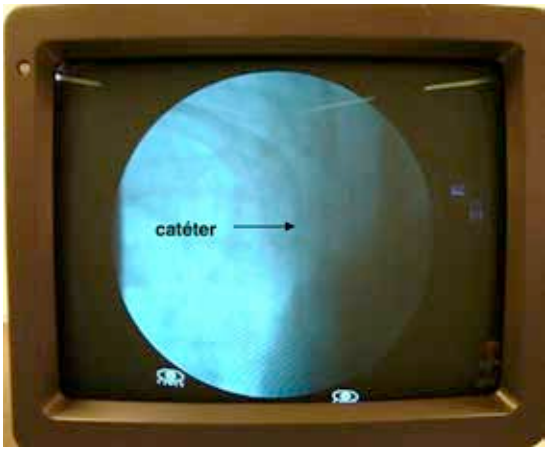


Figura 9.9

Imagen de escopia observándose el trayecto del catéter y el extremo distal situado en vena cava superior a la entrada de aurícula derecha.

Figura 9.10
Colocación del reservorio subcutáneo.

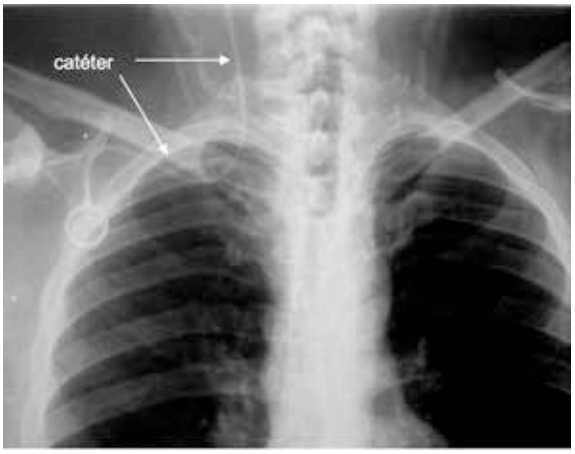


Figura 9.11
Migración del catéter.
Se aprecia el reservorio en espacio infraclavicular derecho, el catéter introducido en vena subclavia derecha, pero no llega a vena cava superior, sino a vena yugular interna.

Figura 9.12
Radiodrafía simple de tórax mostrando un neumotórax derecho en vértice superior tras intento de punción de vena subclavia derecha.

Figura 9.13
Aguja específica para pincha rreservorio subcutáneo.
En este caso se trata de una aguja Gripper de 20 G.

Figura 9.14
Paciente portador de DACV totalmente implantable (Port-a-Cath) con reservorio subcutáneo pinchado con aguja Gripper.

Figura 9.15
Administración de trtamiento en DAVC totalmente impantable con reservorio subcutáneo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valentino LA, Kawji M, Grygotis M. Venous access in the management of hemophilia. Blood Reviews. Elsevier B.V; 2011; 25(1):11–5.
2. Mancuso ME, Mannucci PM, Sartori A, Agliardi A, Santagostino E. Feasibility of prophylaxis and immune tolerance induction regimens in haemophilic children using fully implantable central venous catheters. Br J Haematol 2008; 3(141):689–95.
3. Valentino LA, Kapoor M. Central venous access devices in patients with hemophilia. Expert Rev Med Devices 2005; 2(6):699–711.
4. Fijnheer R, Paijmans B, Verdonck LF, Nieuwenhuis HK, Roest M, Dekker AW. Factor V Leiden in central venous catheter-associated thrombosis. Br J Haematol 2002 ;118(1):267–70.
5. Ewenstein BM, Valentino LA, Journeycake JM, et al. Consensus recommendations for use of central venous access devices in haemophilia. Haemophilia 2004; 10(5): 629–48.
6. Domm JA, Hudson MG, Janco RL. Complications of central venous access devices in paediatric haemophilia patients. Haemophilia 2003 ;9(1):50–6.
7. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. Haemophilia 2004; 10(2):134–46.

Bloque 4

Hemofilia: inhibidores

CAPÍTULO **10**

INHIBIDORES

Mónica Martín Salces, Mª Teresa Alvarez Román y Víctor Jiménez Yuste

- Introducción
- Factores de riesgo
- Diagnóstico
- Tratamiento de inducción de inmunotolerancia
- Tratamiento de los episodios hemorrágicos
- Profilaxis
- Cirugía
- Figuras
- Artículos recomendados

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de anticuerpos inhibidores frente al factor VIII/IX, representa actualmente la complicación más importante del tratamiento sustitutivo en pacientes con hemofilia. El inhibidor reduce la eficacia del tratamiento sustitutivo y supone una mayor morbilidad y requerimiento de recursos económicos que en los pacientes hemofílicos sin inhibidor.

La frecuencia de aparición de inhibidores se estima entre un 20-33% en los pacientes con hemofilia A grave, siendo menor en los casos de hemofilia A moderada/leve (3-13%) y en los pacientes con hemofilia B (1-5-3%).

FACTORES DE RIESGO

La generación de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra el factor VIII/IX se produce a través de una respuesta inmune compleja y multifactorial, lo que dificulta que todavía no se

conozcan con exactitud las razones por las que sólo una parte de los pacientes desarrollan inhibidor (Figura 10.1). Diferentes factores han sido implicados en este proceso, incluyendo factores genéticos (tipo de mutación y localización de la misma, polimorfismos de genes implicados en la respuesta inmune, genotipo HLA, historia familiar de inhibidores, gravedad de la hemofilia, raza) y factores relacionados con el tratamiento, como la edad de inicio del mismo, modo de administración, intensidad del tratamiento, el tipo de concentrado de factor o su administración coincidiendo con situaciones que produzcan la activación del sistema inmunitario (Figuras 10.2 y 10.3).

La preocupación por el desarrollo de inhibidores ha llevado a la publicación de sistemas de puntuación, como el aportado por el estudio CANAL, en un intento de estratificar a los pacientes en función de su perfil de riesgo (Figura 10.4).

DIAGNÓSTICO

La aparición de inhibidores es más frecuente tras las primeras exposiciones a los concentrados del factor deficitario. Los estudios de incidencia de inhibidor muestran el mayor riesgo en las primeras 50 exposiciones al factor, con una media de 9-16 días de exposición al tratamiento sustitutivo. Posteriormente, el riesgo de aparición del inhibidor va disminuyendo, hasta convertirse en mínimo cuando se superan las 150-200 infusiones.

Una estrategia para la detección precoz del inhibidor consistiría en realizar un test de *screening* después de cada tres o cuatro exposiciones o cada tres meses, hasta las primeras 50 exposiciones. Posteriormente se recomienda hacer determinaciones cada cuatro meses hasta las 150-200 primeras exposiciones. Después sería suficiente con la realización de una determinación anual y siempre, previo a una intervención quirúrgica o ante un cambio en el tipo de concentrado de factor utilizado normalmente.

Los inhibidores se diagnostican generalmente en el seguimiento analítico rutinario o ante una pobre respuesta clínica al tratamiento de un episodio hemorrágico con los concentrados de factor.

Para la detección de la presencia de inhibidores disponemos de diferentes técnicas: test de Kasper, de Keeling, de Bethesda, de Nijmegen o enzimoinmunoensayo (ELISA) (Figura 10.5).

Los inhibidores se clasifican según su título máximo y la presencia o ausencia de respuesta anamnésica tras la administración de factor, en altos o bajos respondedores (Figura 10.6).

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN DE INMUNOTOLERANCIA

Los tratamientos actuales de erradicación del inhibidor se basan en la exposición de forma continuada al factor deficitario. Este tratamiento debe mantenerse hasta que la recuperación y la vida media del factor infundido se encuentren dentro de la normalidad, lo que permite volver a utilizar los concentrados del factor deficitario para el control de los episodios hemorrágicos. Esto es lo que se conoce como tratamientos de inducción de la inmunotolerancia (ITI).

Se han descrito diferentes protocolos de ITI, diferenciándose unos de otros en la dosis de factor administrado o en el uso de agentes inmunosupresores (Figura 10.8).

La mayor parte de los pacientes consiguen la tolerancia durante el primer año de tratamiento, aunque se han descrito casos con respuesta a los 2-3 años o incluso mayor. Se recomienda que si a los seis meses de iniciado el ITI no se ha producido descenso en el título de inhibidor, se suspenda el tratamiento o se inicie otro régimen de ITI (Figura 10.9).

Se han descrito diferentes factores pronósticos que pueden influir en la respuesta al ITI (Figura 10.7). En el Registro Internacional se describen como variables asociadas a un mayor éxito del ITI, el uso de dosis ≥100 UI/kg/día, un título de inhibidor <10 UB/ml en el momento de iniciar el ITI, un menor título máximo de inhibidor y la menor edad en el momento del inicio del tratamiento. En el Registro Norteamericano se objetiva que responden mejor los pacientes con un menor título máximo de inhibidor, un menor título durante el ITI y los que inician el tratamiento con un título <10 UB/ml. En el Registro Español se considera que un título de inhibidor ≤10 UB/ml en el momento de iniciar el ITI, la utilización de dosis de factor ≤100 UI/kg/día y la ausencia de infección en los catéteres venosos, son factores de buen pronóstico.

En el caso de pacientes con hemofilia A leve o moderada parece que la respuesta es mayor cuando se utilizan agentes inmunosupresores. Esto se debe a que el inhibidor en estos pacientes tiene un comportamiento más parecido al de los anticuerpos propios de la hemofilia adquirida.

En los pacientes con hemofilia B que desarrollan un inhibidor, es frecuente que se presenten fenómenos alérgicos con la administración de concentrados de factor IX. Por ello en estos pacientes antes de iniciar el ITI hay que realizar una desensibilización previa. Los datos de ITI en hemofilia B son escasos y las tasas de respuesta descritas bajas.

TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS HEMORRÁGICOS

La actitud terapéutica en estos pacientes dependerá de la localización y gravedad de la hemorragia, el título de inhibidor y las características del mismo (alta o baja respuesta), el agente *bypass* que se ha utilizado en otras ocasiones y la capacidad del tratamiento para estimular la respuesta anamnésica, si el paciente está pendiente de iniciar el ITI (Figura 10.12).

Los agentes *bypass* actualmente disponibles para el control de los episodios hemorrágicos en estos pacientes son: los concentrados de complejo protrombínico activado (CCPA, FEIBA®) y el factor VII recombinante activado (rFVIIa, Novoseven®). Estos agentes son capaces de controlar la hemorragia, pero ninguno de los dos es completamente eficaz en todos los pacientes y en todas las situaciones (Figuras 10.10 y 10.11).

En el estudio FENOC que compara el rFVIIa y los CCPA en pacientes hemofílicos mayores de dos años con inhibidor, se puso en evidencia un grado de eficacia de un 80-90% para ambos agentes sin que se demostrara superioridad de uno frente a otro.

A pesar de que se obtienen altas tasas de respuesta con ambos agentes *bypass* siguen existiendo situaciones en las que no se consigue una hemostasia eficaz. En ocasiones algunos pacientes no responden bien al tratamiento inicial con rFVIIa y si lo hacen a la infusión de FEIBA® o viceversa. En casos refractarios a ambos agentes *bypass* en monoterapia se ha descrito el uso asociado de ambos trataminetos (terapia secuencial o concomitante).

La dosis recomendada de FEIBA® es de 50-100 UI/kg administrado cada 8-12 horas, sin superar las 200 UI/kg/día.

La dosis estándar aprobada en ficha técnica de Novoseven® es de 90 µg/kg con intervalos en su administración de 1-3 horas. Esta dosis puede no ser suficiente en determinadas situaciones. El uso de altas dosis (150-300 µg/kg) incrementa la eficacia, consiguiéndose el control de los episodios hemorrágicos en el 97% de los casos.

PROFILAXIS

Los esfuerzos terapéuticos y de investigación sobre el tratamiento en pacientes hemofílicos con inhibidor, hasta hace algunos años, han estado dirigidos principalmente, al control de los procesos hemorrágicos. Sin embargo, el interés ante la posibilidad de ofrecer a estos pacientes la prevención del sangrado y, en consecuencia del daño articular, ha llevado a la realización de profilaxis en estos pacientes con agentes *bypass*.

Hasta el momento se han publicado diferentes estudios sobre el uso de FEIBA® y rFVIIa como tratamiento profiláctico en los pacientes hemofílicos con inhibidor, siendo FEIBA® el único producto registrado con indicación en profilaxis. (Figuras 10.13 y 10.14).

Existe consenso en cuanto a la recomendación del rFVIIa en la fase previa al inicio del tratamiento de inmunotolerancia y de ambos productos en fases posteriores.

CIRUGÍA

A pesar de disponer actualmente de un tratamiento hemostático efectivo y del incremento del número de intervenciones quirúrgicas en pacientes con inhibidor, no debe olvidarse que continúan siendo procedimientos de alto riesgo. En el momento de decidir el tratamiento hemostático más adecuado previo a la intervención quirúrgica de un paciente hemofílico con inhibidor es importante valorar tanto el tipo de cirugía que se va a realizar, como el tipo de inhibidor y título del mismo.

El uso de concentrados de factor VIII/IX es el tratamiento más eficaz para conseguir niveles hemostáticos circulantes. La cirugía en pacientes con hemofilia A e inhibidor de baja respuesta puede ser realizada de forma segura y efectiva con altas dosis de factor VIII, de manera, que se produzca por un lado la neutralización del inhibidor y por otro la obtención de niveles plasmáticos de factor VIII en torno al 50%.

En pacientes con alto título de inhibidor la cobertura hemostática debe realizarse con agentes *bypass*. Existen datos en la literatura de la utilización de CCPA y rFVIIa, en ambos casos con eficacias globales similares, si bien es cierto que existe con diferencia un mayor número de casos descritos con la utilización de rFVIIa. En el año 2005 el grupo español de prevención y tratamiento de hemorragias en pacientes hemofílicos con inhibidor, desarrolló unas guías de recomendación para el manejo quirúrgico de estos pacientes. Estas guías que se pueden encontrar en la página web de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (*www.seth.es*) aportan recomendaciones sobre la dosis de los agentes *bypass* en cirugía de pacientes adultos y pediátricos (Tablas 10.1, 10.2 y 10.3). En caso de utilizar rFVIIa se recomienda la asociación de agentes antifibrinolíticos. Sin embargo, su uso asociado a CCPA está contraindicado, limitándose su utilización a cirugía oral y únicamente de forma local y secuencial (tras la utilización del CCPA). La administración de estos agentes *bypass* se asocia en mayor o menor medida a riesgo trombógeno. Es importante recordarlo ante su utilización durante un tiempo prolongado como son las cirugías mayores y en personas de edad avanzada o con factores de riesgo trombótico asociados. No existen evidencias en la literatura acerca del uso de heparina ni de la utilización de técnicas anestésicas locorregionales en estos pacientes.

Tabla 10.1. Dosis recomendada de FEIBA® en cirugía			
	Dosis preoperatoria	**Día 1-5**	**Día 6-15**
Cirugía menor	50-75 UI/kg	50-75 UI/kg/12-24h	
Cirugía mayor	75-100 UI/kg	75-100 UI/kg/8-12h	75-100 UI/kg/12h
*Dosis diaria máxima 200 UI/kg			

Tabla 10.2. Dosis recomendada de Novoseven® en cirugía de adultos			
	Dosis preoperatoria	**Día 1-5**	**Día 6-15**
Cirugía menor	90-120 µgr/kg	Día 1: 90-120 µgr/kg/2h (4 dosis) Día 1-2: 90-120 µgr/kg/3-4h Día 3-5: 90-120 µgr/kg/4h	
Cirugía mayor	120 µgr/kg	Día 1: 90-120 µgr/kg/2h Día 2: 90-120 µgr/kg/2-3h Día 3-5: 90-120 µgr/kg/4h	90-120 µgr/kg/6h
Infusión continua	Bolo 120 µgr/kg	30-50 µgr/kg/h	15-50 µgr/kg/h

Tabla 10.3. Dosis recomendada de Novoseven® en cirugía infantil			
	Dosis preoperatoria	**Día 1-5**	**Día 6-15**
Cirugía menor	120-150 µgr/kg	Día 1: 120-150 µgr/kg/1,5-2h (4 dosis) Día 1-2: 120-150 µgr/kg/2-4h Día 3-5: 90-120 µgr/kg/3-6h	
Cirugía mayor	120-270 µgr/kg	Día 1: 120-270 µgr/kg/1,5-2h (4 dosis) Día 1-2: 120-150 µgr/kg/2h Día 3-5: 120-150 µgr/kg/3-4h	120-150 µgr/kg/6h
Infusión continua	120-150 µgr/kg	30-50 µgr/kg/h	15-50 µgr/kg/h

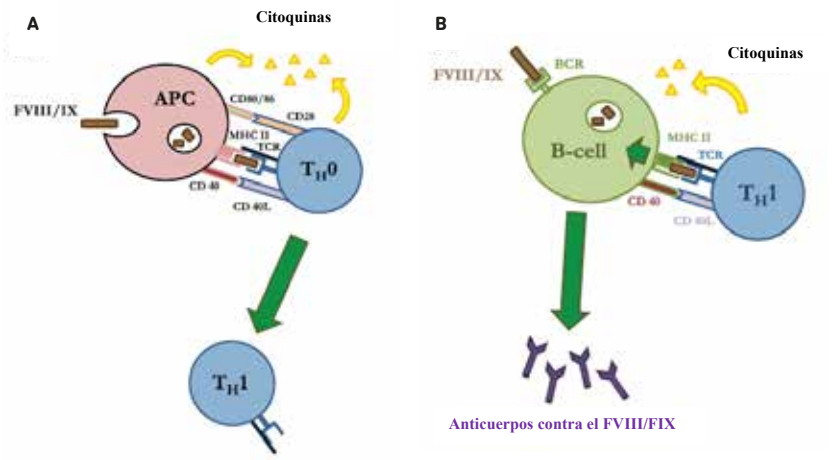


Figura 10.1

Respuesta inmune al factor VIII y factor IX exógeno (Astermark J. et al 2012).

A. El factor VIII o IX administrado es captado por las células presentadoras de antígenos (APC) y degradado en pequeños péptidos, que se unen a las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Esta asociación es reconocida por el receptor de los linfocitos T helper. Para la activación de estas células se requiere además una estimulación a través de la interacción entre CD80/86 de las APC y CD28 en las células T helper, lo que produce la secreción de citoquinas.

B. El linfocito T activado interacciona con el linfocito B que libera los anticuerpos dirigidos contra el factor VIII o el factor IX.

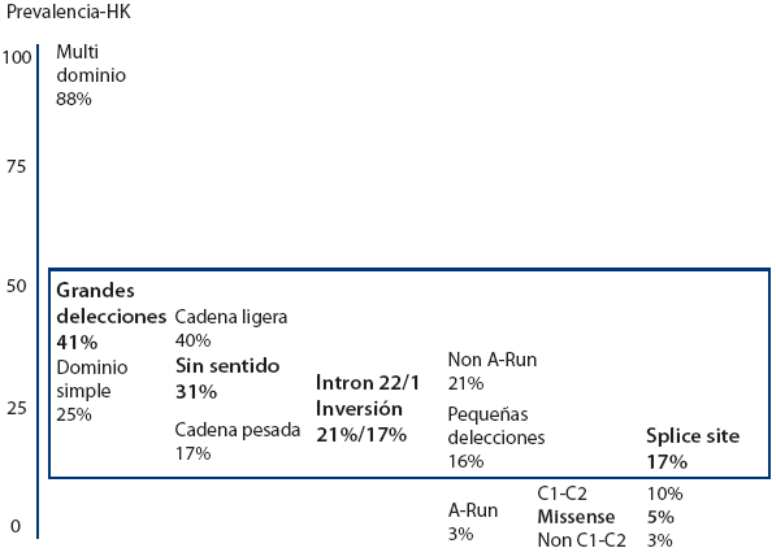


Figura 10.2

Riesgo de desarrollo de inhibidor según el tipo de mutación en pacientes con hemofilia A (Oldenburg J. et al. 2002)

El 80% de las alteraciones genéticas de los pacientes con hemofilia, predisponen a tener un inhibidor en un rango entre el 17 y el 41%. Fuera de este rango se encuentran las grandes delecciones que afectan a varios dominios con un riesgo superior al 80% y mutaciones sin sentido con un riesgo menor del 5%.

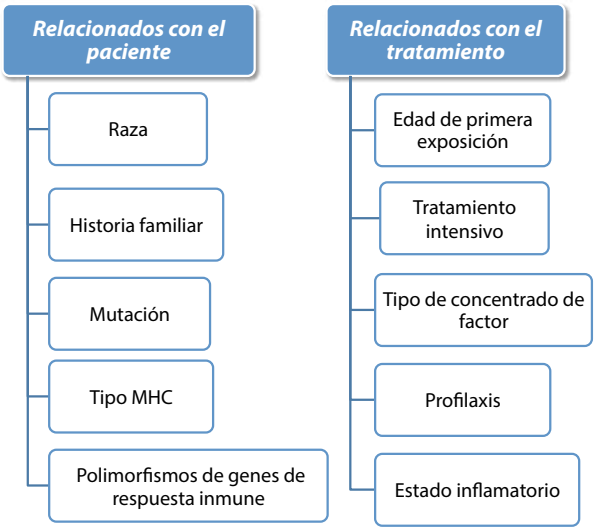


Figura 10.3

Factores de riesgo para el desarrollo de inhibidor en pacientes con hemofilia.

Factor de riesgo	*Puntuación*	*Nivel de riesgo/ Incidencia de inhibidor*
Historia familiar positiva	***2 puntos***	***Bajo (0 puntos)/6%***
Mutación de alto riesgo	***2 puntos***	***Medio (2 puntos)/23%***
Tratamiento inicial intensivo	***3 puntos***	***Alto (≥ 3 puntos)/57%***

Figura 10.4

Score para estimar el riesgo de desarrollo de inhibidor en pacientes con hemofilia A grave, según el estudio CANAL.

El estudio CANAL se llevó a cabo en una población de 332 niños con hemofilia A grave y fue validado en una población externa, atendiendo a los siguientes criterios: historia familiar positiva (2 puntos), mutación del gen del factor VIII de alto riesgo (2 puntos), tratamiento inicial intensivo (3 puntos). En pacientes sin factores de riesgo la incidencia de inhibidor fue del 6%, en aquellos con dos puntos del 23% y en los que presentaron tres o más puntos del 57%.

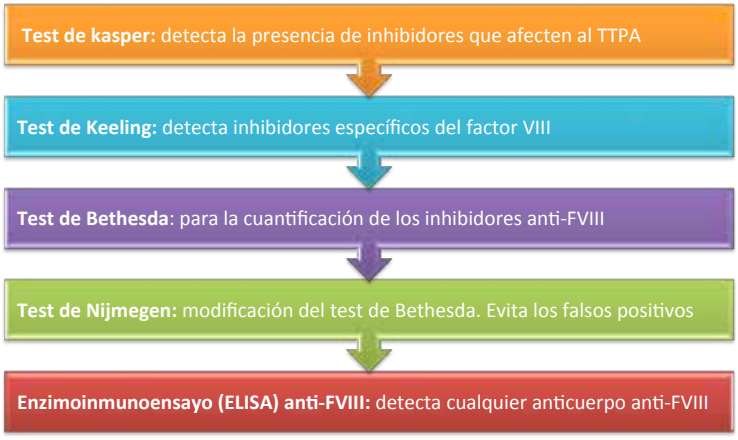

Test de kasper: detecta la presencia de inhibidores que afecten al TTPA
Test de Keeling: detecta inhibidores específicos del factor VIII
Test de Bethesda: para la cuantificación de los inhibidores anti-FVIII
Test de Nijmegen: modificación del test de Bethesda. Evita los falsos positivos
Enzimoinmunoensayo (ELISA) anti-FVIII: detecta cualquier anticuerpo anti-FVIII

Figura 10.5

Técnicas utilizadas para detectar inhibidores

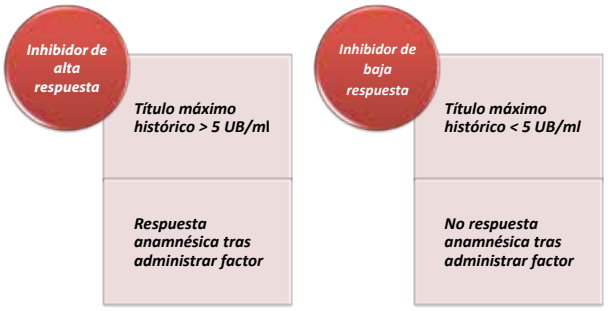

Inhibidor de alta respuesta
Título máximo histórico > 5 UB/ml
Respuesta anamnésica tras administrar factor
Inhibidor de baja respuesta
Título máximo histórico < 5 UB/ml
No respuesta anamnésica tras administrar factor

Figura 10.6

Clasificación de los inhibidores según el subcomité para la estandarización del factor VIII y factor IX de la sociedad internacional de trombosis y hemostasia (ISTH).

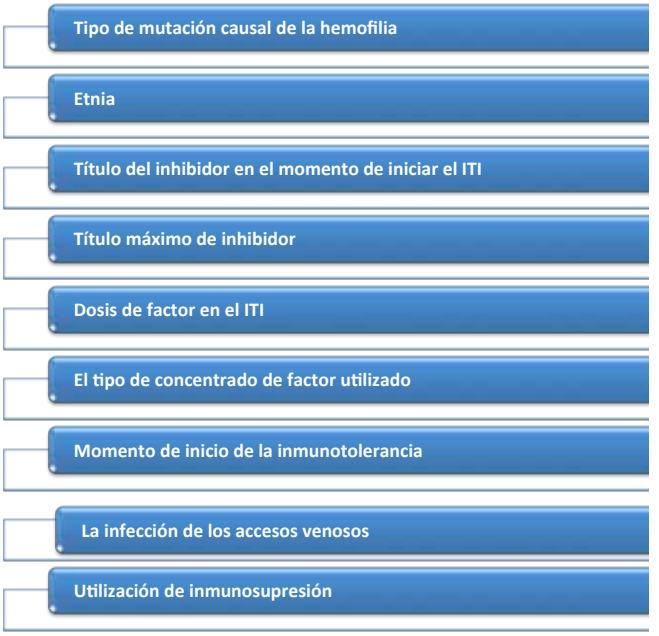

Tipo de mutación causal de la hemofilia
Etnia
Título del inhibidor en el momento de iniciar el ITI
Título máximo de inhibidor
Dosis de factor en el ITI
El tipo de concentrado de factor utilizado
Momento de inicio de la inmunotolerancia
La infección de los accesos venosos
Utilización de inmunosupresión

Figura 10.7

Factores que pueden influir en la respuesta al tratamiento de inducción de inmunotolerancia.

Protocolo	*Dosis de factor*	*Inmunosupresión*	*FEIBA*	*Tasa de éxito*	*Tº medio hasta respuesta*
Bonn	*100-150 UI/kg 2 veces/día*	*NO*	*50-100 UI/kg 2 veces/día*	*92-100%*	*14 meses*
Malmö	*Dosis que alcance FVIII:C 0.3 UI/ml*	*Ciclofosfamida Inmunoglobulinas Inmunoadsorción*	*NO*	*59-82%*	*1 mes*
Van Creveld	*25-50 UI/kg 2 veces/día (1-2 semanas) 25 UI/kg/48 h*	*NO*	*NO*	*61-88%*	*1-12 meses*

Figura 10.8

Características de algunos protocolos de inducción de inmunotolerancia

ÉXITO
• No se detecta inhibidor
• Recuperación > 66%; vida media > 6 h
ÉXITO PARCIAL
• Cambio en la inmunorrespuesta
• Pasa de ser un inhibidor de alta respuesta a baja respuesta
FRACASO
• Niveles de inhibidor similar a los previos
• Sin cambios en la inmunorrespuesta
RECAÍDA
• El inhibidor reaparece después de un año de su negativización

Figura 10.9

Clasificación del tipo de respuesta al tratamiento de inducción de inmunotolerancia.

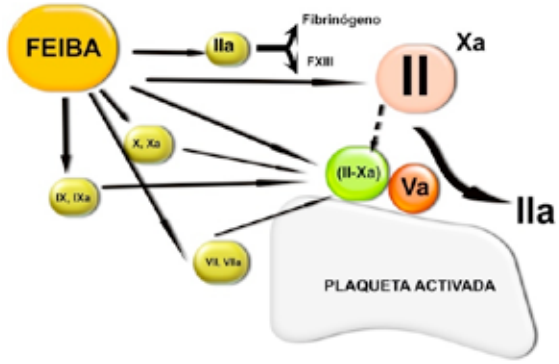


Figura 10.10

Mecanismo de acción de FEIBA®

FEIBA® está compuesto por diferentes factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Su mecanismo de acción está fundamentalmente relacionado con el incremento de la actividad protrombinasa a nivel de la superficie plaquetaria. La presencia de otros factores activados contribuye a potenciar la activación de la protrombina por el factor Xa en presencia del factor Va, y a la generación de trombina en la superficie de las plaquetas activadas.

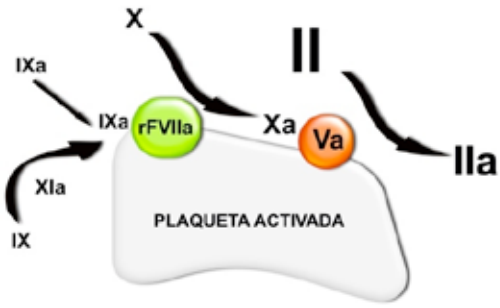


Figura 10.11

Mecanismo de acción del rFVIIa

El rFVIIa actúa en la fase inicial de la coagulación uniéndose al factor tisular expuesto tras la lesión de la pared vascular. A dosis farmacológicas, el rFVIIa se une a la superficie plaquetar activando al factor X, generándose pequeñas concentraciones de trombina. Esta limitada cantidad de trombina activa el factor VIII, el factor V, el factor IX y las plaquetas. Con la posterior interacción de todos estos componentes se generan grandes cantidades de trombina.

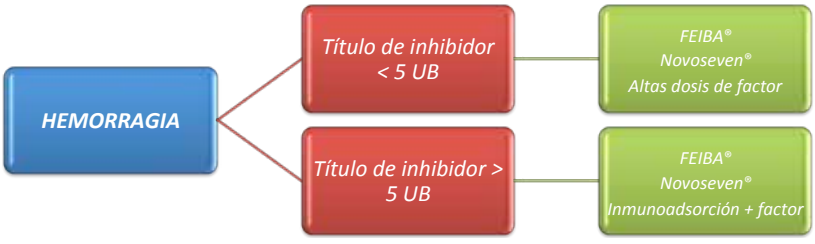


Figura 10.12

Opciones de tratamiento en los pacientes hemofílicos con inhibidor según el título de inhibidor.

Referencia	N	Dosis (UI/kg)	Frecuencia	Respuesta
Brackmann 1996	22	50	2 veces/día	Mejoría clínica en 6 pacientes
Kreuz 2000	22	50-100	1-2 veces/día	Incidencia anual hemartros=1
Hilgartner 2003	7	50-100	3-4 veces/semana	↓ nº hemartros en 4 pacientes
Schino 2006	7	50-100	Cada 48 horas	↓ 50-90% frecuencia de sangrado
DiMichele 2006	14	69	1 vez/semana	↓ 53% frecuencia de sangrado
Cheng 2006	5	50-75	1-2 veces/semana	↓ 80% frecuencia de sangrado
Ewing 2007	7	75	3-4 veces/semana	↓ 64% nº hemartros anuales
Leissinger 2007	5	50-100	3 veces/semana	73-83% frecuencia de sangrado
Lambert 2009	13	77±8.6	Cada 48 horas	↓ 58% tasa hemorragia anual
Valentino 2009	6	100	1 vez/día	↓ frecuencia de sangrado
Jiménez-Yuste 2009	5	50	3-4 veces/semana	↓ sangrado en 4 pacientes
Escuriola 2009	7	60-100	3 veces/semana	Nº hemartros anuales: 1.5 Nº hemorragias musculares: 0.9
Leissinger 2011	26	85±15	3 veces/semana	↓ 62% todas las hemorragias ↓ 61% nº de hemartros

Figura 10.13

Publicaciones sobre el tratamiento profiláctico con FEIBA en pacientes hemofílicos con inhibidor.

Referencia	N	Dosis (µg/kg)	Frecuencia	Respuesta
Konkle 2007	22	90 o 270	Cada 48 horas	↓ 45-59% frecuencia de sangrado
Morfini 2007	13	90-330	Diaria-semanal	↓ nº hemorragias de 2.5 al mes a 0.6 al mes
Jiménez-Yuste2009	5	90 o 100	1 vez al día	↓ nº de hemorragias en 4 pacientes

Figura 10.14

Publicaciones sobre el tratamiento profiláctico con rFVIIa en pacientes hemofílicos con inhibidor.

ARTÍCULOS RECOMENDADOS

1. Astermark J. Prevention and prediction of inhibitor risk. Haemophilia 2012; 4:38-42.
2. Benson G, Auerswald G, Elezovic I, Lambert T, Ljung R, Morfini M et al. Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia with inhibitors: expert panel views and recommendations for clinical practice. Eur J Haematol 2012;(5):371-9.
3. Cromwell C, Aledort LM. FEIBA: a prohemostatic agent. Semin Thromb Hemost 2012;(3):265-7.
4. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. Haemophilia 2007;(13):1-22.
5. Escobar M, Maahs J, Hellman E, Donkin J, Forsyth A, Hroma N et al. Multidisciplinary management of patients with haemophilia with inhibitors undergoing surgery in the United States: perspectives and best practices derived from experienced treatment centres. Haemophilia 2012;(6):971-81.
6. Hay CR, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. Blood 2012;(6):1335-44.
7. Jimenez-Yuste V, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez MT, Quintana M, Fernandez I, Hernandez-Navarro F. Controversies and challenges in elective orthopedic surgery in patients with hemophilia and inhibitors. Semin Hematol 2008;(2):S64-7.
8. Keeling D, Beavis J, Sukhu K. A simple inhibitor screen is more sensitive than a Bethesda assay in monitoring for the development of inhibitors in haemophilia A and B. Br J Haematol 2005;(6):885.
9. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med 2011; 365(18):1684-92.
10. Oldenburg J, El-Maarri O, Schwaab R. Inhibitor development in correlation to factor VIII genotypes. Haemophilia 2002; 2:23-9.
11. Rangarajan S, Yee TT, Wilde J. Experience of four UK comprehensive care centres using FEIBA(R) for surgeries in patients with inhibitors. Haemophilia 2011;(1):28-34.
12. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. J Thromb Haemost 2006;(2):367-71.
13. Teitel J, Berntorp E, Dolan G, Fischer K, Gringeri A, Kessler C et al. A consensus statement on clinical trials of bypassing agent prophylaxis in inhibitor patients. Haemophilia 2011; 17(3):516-21.
14. ter Avest PC, Fischer K, Mancuso ME, Santagostino E, Yuste VJ, van den Berg HM et al. Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: a tool for clinical practice. J Thromb Haemost 2008;(12):2048-54.
15. Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, Lambert T, Morfini M, Santagostino E et al. PRO-PACT: Retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors. Thromb Res 2012;(6):864-70.

Bloque 5

Hemofilia: musculoesquelético

CAPÍTULO **11**

SINOVIORTESIS Y CIRUGÍA ORTOPÉDICA

E. Carlos Rodríguez-Merchan

- Introducción
- Sinoviortesis radiactiva en hemofilia
- Cirugía ortopédica en hemofilia
- Conclusiones
- Figuras
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

Las hemorragias articulares (hemartrosis) del paciente hemofílico representan casi el 80% del total y comienzan normalmente en la infancia. Suelen presentarse en rodillas, tobillos y codos. Las hemartrosis tienen tendencia a repetirse a pesar de la capacidad reabsortiva de la membrana sinovial. Cuando el volumen de sangre es excesivo la sinovial se hipertrofia y se hace más propensa a sangrar de nuevo, alcanzándose finalmente un círculo vicioso de hemartrosis-sinovitis-hemartrosis. El dolor articular provocado por las hemartrosis ocasiona una deformidad en flexión (antiálgica) de la articulación afecta; dicha deformidad inicialmente es reversible, aunque finalmente se hace irreversible (deformidad fija). La reacción hiperémica debida a las hemartrosis produce también una hipertrofia asimétrica de las epífisis de crecimiento de los huesos, que acaba provocando deformidades articulares axiales (mal alineación de las extremidades). Tanto la hiperemia como la deformidad conducen finalmente a un daño articular irreversible (artropatía hemofílica) (Figura 11.1). Los pacientes hemofílicos también pueden presentar problemas musculo-esqueléticos no articulares, fundamentalmente hematomas musculares y pseudotumores, que representan un 10% de las lesiones ortopédicas de la hemofilia.

Las hemartrosis deben manejarse de forma adecuada, mediante una cobertura hematológica correcta del factor deficitario de la coagulación, la evacuación de la sangre articular (artrocentesis) en los casos agudos y voluminosos, y el tratamiento rehabilitador posterior necesario para intentar devolver a la articulación afecta a la situación previa al sangrado articular.

El principal objetivo en hemofilia es evitar las hemartrosis y sus complicaciones. En este capítulo se revisarán dos aspectos fundamentales del tratamiento de los problemas musculoesqueléticos del paciente con hemofilia: la sinoviortesis y la cirugía ortopédica (es decir, las técnicas quirúrgicas habitualmente realizadas en el paciente hemofílico).

SINOVIORTESIS RADIACTIVA EN HEMOFILIA

Una sinoviortesis es simplemente la inyección intraarticular de una sustancia que "estabiliza" (ortesis) la membrana sinovial articular. A la sinoviortesis también se le llama sinovectomía médica (o sinovectomía no quirúrgica). La membrana sinovial normal contiene sinoviocitos, células cuya misión principal es producir un líquido lubricante (el líquido sinovial), que favorece la buena función articular; los sinoviocitos también tienen la capacidad de reabsorber cierta cantidad de sangre en la articulación. Sin embargo, cuando la cantidad de sangre es excesiva, la sinovial se hipertrofia en un intento de reabsorber toda la sangre, volviéndose muy friable e hipervascularizada (círculo vicioso hemartrosis-sinovitis-hemartrosis).

De lo anteriormente expuesto se deduce que la principal razón para llevar a cabo una sinoviortesis es la presencia hemartrosis de repetición en el paciente hemofílico a causa de una sinovitis hipertrófica (Figura 11.2). Dicha sinovitis debe ser constatada objetivamente mediante ecografía y/o RM. Básicamente existen dos formas de controlar la sinovitis hipertrófica: la sinoviortesis y la sinovectomía quirúrgica (fundamentalmente por artroscopia). Hoy en día la sinoviortesis radiactiva es el procedimiento de elección, estando la sinovectomía artroscópica indicada cuando fracasan tres sinoviortesis radiactivas sucesivas, con seis meses de intervalo entre ellas[1-11].

Los principales productos utilizados en la bibliografía para la sinoviortesis química son la rifampicina y la oxitetraciclina. Las sustancias empleadas para la sinoviortesis radiactiva son el itrio-90, el rhenio-186 y el fósforo-32. Nosotros usamos 185 megabecquerels (mBq) de itrio-90 en rodillas, 74 mBq en tobillos y entre 56-74 mBq en codos. Los poderes de penetración terapéutica del itrio-90 y del rhenio-186 son de 2,8 mm y 1 mm, respectivamente. En nuestra opinión la sinoviortesis radiactiva es hoy en día el método de elección, por tener mayor eficacia que la sinoviortesis química[1-9]. Además, la sinoviortesis química suele requerir de múltiples inyecciones semanales bastante dolorosas[10,11].

Con respecto a la sinoviortesis radiactiva, en la práctica se realiza en grupos de 6-8 pacientes. Ello implica, que a veces el primer paciente del grupo puede llegar a esperar 3-6 meses hasta que se completa el grupo. En tal caso, durante el periodo de espera el paciente debe estar en profilaxis hematológica. Dicho inconveniente no existen con la sinoviortesis química, que es muy barata y fácil de conseguir. No obstante nosotros preconizamos el uso de la sinoviortesis radiactiva por considerarla más eficaz que la sinoviortesis química.

Una sinoviortesis radiactiva se puede realizar a cualquier edad en la vida del paciente hemofílico. No cabe duda que hacer una inyección intraarticular en un niño de muy corta edad plantea problemas prácticos serios, pudiendo incluso requerir de anestesia general. Tras más de 40 años de empleo de la sinoviortesis radioactiva en la literatura médica no se ha demostrado ningún tipo de daño articular o sistémico, ni mucho menos de tipo neoplásico. Así pues, la sinoviortesis radiactiva en hemofilia puede emplearse a cualquier edad, aunque lo razonable es usarla en niños mayores de 12-14 años. Con respecto a la máxima edad para su empleo en la vida adulta, conviene saber que el único límite lo pone la correcta indicación; es decir, en tanto en cuanto la articulación afecta esté sangrando debido a una sinovitis hemofílica, la sinoviortesis radiactiva estaría indicada, independientemente del grado de artropatía o de deformidad articular existentes.

En términos generales la sinoviortesis radiactiva tiene una eficacia a medio y largo plazo del 75-80%, según lo publicado hasta ahora en la literatura[6-8]. Desde el punto de vista clínico dicha eficacia se constata porque el número de hemartrosis disminuye considerablemente, e incluso puede llegar a ser cero. Nosotros usamos itrio-90 en las rodillas y rhenio-186 en codos y tobillos. Se recomiendan tres sinoviortesis, con un intervalo de seis meses entre cada una de ellas. Si las repetidas sinoviortesis fracasan, habrá que pensar en la sinovectomía artroscópica.

Es bien sabido que la hemofilia suele producir hemartrosis no sólo en una articulación (articulación diana) sino en varias articulaciones; en tales casos puede realizarse sinoviortesis de forma múltiple (normalmente no más de dos articulaciones a la vez), en un solo acto.

En conclusión, la indicación fundamental de una sinoviortesis es la presencia de sinovitis hipertrófica crónica hemofílica, causante de hemartrosis de repetición que no responda al tratamiento hematológico. Hoy en día nosotros usamos la sinoviortesis radiactiva (itrio-90 en rodillas y rhenio-186 en codos y tobillos). En general, la eficacia de la sinoviortesis es del 75-80%. Su coste actual es de aproximadamente 450 euros. La sinoviortesis puede repetirse hasta tres veces con intervalos de seis meses si se utilizan isótopos radiactivos, o semanalmente hasta 10-15 veces si se emplea la sinoviortesis química (rifampicina, oxitetraciclina). Tras 40

años de uso mundial de la sinoviortesis radiactiva no se han evidenciado ningún daño relacionado con los isótopos radiactivos. En nuestra opinión, la sinoviortesis radiactiva (con itrio-90 o rhenio-186) es el procedimiento de elección, siempre que los mencionados isótopos estén disponibles, siendo la sinoviortesis química un método alternativo en caso de no disponer de ellos. La sinoviortesis radiactiva es un procedimiento muy sencillo y eficaz capaz disminuir la frecuencia y/o intensidad de las hemartrosis de repetición.

CIRUGÍA ORTOPÉDICA EN HEMOFILIA

Antes de llegar a la cirugía es fundamental tratar de evitar los problemas musculoesqueléticos de la hemofilia mediante la profilaxis hematológica primaria asociada a un buen tratamiento rehabilitador, es decir hay que intentar proteger las articulaciones a toda costa[12-16]. Solamente cuando el daño articular produzca intensas alteraciones funcionales y/o marcado dolor articular habrá que pensar en la cirugía. Hay que tener en cuenta que en la hemofilia existen problemas de cicatrización de heridas[17]. Además, habrá que adaptar el tratamiento quirúrgico a las condiciones económicas de cada país[18]. Existen ciertas técnicas locales, como son la cola de fibrina y los apósitos de chitosán, que pueden ayudar a la hemostasia quirúrgica[19]. No hay que olvidar que los pacientes hemofílicos de edad avanzada suelen presentar enfermedades asociadas que pueden empeorar el pronóstico de la cirugía ortopédica[20]. Los pacientes con inhibidor pueden ser intervenidos también hoy en día, con altas probabilidades de éxito[21,22].

Entre las técnicas ortopédico quirúrgicas que se realizan a los pacientes hemofílicos, a parte de la sinoviortesis, destacan la artrocentesis, la sinovectomía quirúrgica (fundamentalmente por artroscopia), el desbridamiento articular (básicamente artroscópico), la osteotomía de alineación, el alargamiento tendinoso, la artrodesis (tobillo), la prótesis articular (rodilla, cadera), la colocación de fijadores externos de extensión progresiva, la neurólisis del nervio cubital en el codo, la artrotomía de drenaje para la artritis séptica y el drenaje de un hematoma infectado (absceso), la exéresis o tratamiento percutáneo de un pseudotumor hemofílico, la fasciotomía de descompresión de síndrome compartimental y la osteosíntesis de fracturas[12-14].

Toda la cirugía debe realizarse con profilaxis antibiótica intravenosa durante 24-48 horas. En la persona con hemofilia es fundamental llevar a cabo un tratamiento individualizado. Todo tratamiento quirúrgico ortopédico deberá ser realizado con la colaboración de los hematólogos, cuya misión fundamental será mantener una hemostasia adecuada en todas las fases del tratamiento.

Punción articular (artrocentesis)

La punción articular es un procedimiento sencillo en codos, rodillas y tobillos. Sin embargo para las punciones del hombro y de la cadera se necesita la ayuda de control radioscópico (intensificador de imágenes) y la inyección de contraste en la articulación (lo que suele hacerse en un quirófano). La adecuada realización de la punción evitará lesiones de estructuras vasculares y/o nerviosas próximas a las articulaciones.

Sinovectomías quirúrgicas

La sinovectomía suele llevarse a cabo por vía artroscópica. En general, se recomienda realizar sinoviortesis antes de indicar cualquier tipo de sinovectomía. La sinovectomía abierta sólo se lleva a cabo en el codo cuando queremos asociar una resección de una cabeza radial hipertrófica para mejorar la prono-supinación. En el niño no se puede resecar la cabeza radial puesto que produciría una grave deformidad en cubito valgo. El coste de una sinovectomía artroscópica se calcula en 4.500 euros (10 veces más que una sinoviortesis radiactiva).

Desbridamiento articular artroscópico

Suele realizarse en pacientes jóvenes con artropatía grave de rodilla a los que se considere demasiado jóvenes para la implantación de una prótesis total de rodilla. Es decir, es un procedimiento que puede aliviar el dolor articular y las hemorragias durante algunos años, retrasando la implantación protésica. Consiste en una limpieza articular (desbridamiento) para resecar los osteofitos existentes, extirpar la sinovial y raspar el cartílago articular de los cóndilos femorales, platillos tibiales y rótula[12,13]. Algunos autores cuestionan la eficacia del procedimiento y consideran que en casos de artropatía grave de rodilla es mejor pasar directamente a la prótesis articular total.

Osteotomías de alineación

En ciertas ocasiones, durante la infancia o la vida adulta joven, algunas articulaciones presentan pérdidas de sus ejes normales (mal-alineación axial). Así, es frecuente observar rodillas con actitudes en varo o valgo. Algo similar puede ocurrir en el tobillo. Cuando la articulación desalineada sea sintomática, el paciente podrá necesitar una osteotomía de alineación[12,13]. Las más frecuentes son la osteotomía valguizante tibial proximal, la varizante supracondílea femoral, la correctora de tobillo y la extensora de rodilla (por flexo de rodilla). En todas ellas, el objetivo es alinear el miembro afecto hasta una posición similar a la normal. Tras la osteotomía es necesario fijar el hueso con algún dispositivo de osteosíntesis. Es interesante resaltar que, en ocasiones, se ha aprovechado una fractura supracondílea femoral para corregir una contractura en flexión previa de la rodilla.

Alargamientos tendinosos

Los más frecuentes son el alargamiento en Z del tendón de Aquiles (para corregir el equinismo del pie) y el de los tendones del hueco poplíteo asociado a capsulotomía posterior (*hamstring release*) para las contracturas en flexión de la rodilla. Ambos procedimientos, que se realizan a cielo abierto, están indicados cuando las contracturas son de grado moderado y tras el fracaso del tratamiento conservador. En la rodilla, el tratamiento conservador implica la utilización de una tracción extensora seguida de la colocación de ortesis de extensión progresiva y de ejercicios de rehabilitación adecuados[12,13].

Artrodesis (fusión articular)

En la actualidad, en hemofilia, sólo se utiliza la artrodesis (o fusión articular) en el tobillo. Existen diversas técnicas de artrodesis, que utilizan tornillos cruzados, grapas o clavos retrógrados cerrojados. Su indicación es la existencia de una artropatía intensa asociada a dolor y/o incapacidad articular. Su alternativa sería la prótesis de tobillo; sin embargo, dicha técnica todavía no ha demostrado ser superior a la artrodesis (no sólo en hemofilia sino en general). El dolor de tobillo suele mejorar tras la artrodesis, aunque a veces no de forma total, puesto que suele aparecer más tardíamente un dolor en la articulación subastragalina. Este dolor es secundario a la alteración que sobre la biomecánica del pie produce la pérdida de movilidad del tobillo (articulación tibio-peroneo-astragalina).

Prótesis articulares

En el paciente hemofílico adulto las prótesis totales de rodilla y cadera son las intervenciones protésicas más habituales. El dolor y la incapacidad funcional que produce la afectación de estas articulaciones por artropatía hemofílica grave son tan intensos, que requerirán una prótesis total. Las prótesis de cadera y rodilla dan unos resultados clínicos excelentes. Las prótesis de otras articulaciones (hombros, codos, tobillos) son escasas en la bibliografía mundial sobre la hemofilia, puesto que sus resultados todavía no alcanzan el nivel de satisfacción obtenido en caderas y rodillas. No hay que olvidar que la duración media de las prótesis de cadera suele ser de 15-20 años, mientras que las de rodilla suelen durar 10-15 años, requiriendo todas ellas finalmente el recambio protésico (Figura 11.3). El riesgo de infección protésica es más alto en pacientes con hemofilia que en pacientes no hemofílicos (7-8% versus 1-2%). Otra rara pero importante complicación es la existencia de un pseudoaneurisma, que se debe sospechar ante una hemartrosis voluminosa en el postoperatorio inmediato de una prótesis de rodilla. Normalmente se resuelve mediante embolización arterial (radiología intervencionista)[12,13].

Fijadores externos de extensión progresiva

Las contracturas articulares en flexión de la rodilla pueden tratarse mediante la utilización de fijadores externos de extensión progresiva, especialmente de tipo circular. Este método implica una intervención quirúrgica para la colocación del fijador, con un postoperatorio muy complejo de cuidados del mismo y de su dispositivo extensor, para lograr aproximadamente un máximo de 30º de extensión en un mes. Posteriormente, se deberá retirar el fijador y colocar una ortesis que permita conservar la extensión ganada, e incluso mejorarla. Este procedimiento logra es una extensión lenta pero progresiva de las partes blandas periarticulares (incluyendo tendones, vasos y nervios). Un estiramiento brusco provocaría una paresia del nervio ciático poplíteo externo.

Neurólisis del nervio cubital en el codo

Debido a las intensas deformidades en valgo que a veces sufren los pacientes hemofílicos en el codo, el nervio cubital puede verse afectado (por estiramiento). Normalmente se detecta de modo precoz en forma de paresia cubital (parestesias y dolor en cuarto y quinto dedos de la mano correspondiente). En esta situación está indicada la intervención quirúrgica denominada neurólisis del nervio cubital; es decir, la liberación de éste del surco epitrócleo-olecraniano en el que se encuentra. Es una intervención relativamente sencilla, con un alto porcentaje de éxitos.

Extirpación quirúrgica y tratamiento percutáneo de los pseudotumores

Aunque algunos pseudotumores pueden ser controlados mediante su vaciado y relleno con injerto óseo esponjoso y/o adhesivo de fibrina, en la mayoría de los casos la mejor solución es su extirpación quirúrgica radical. La embolización arterial preoperatoria puede ser de ayuda en pseudotumores gigantes de la pelvis[12,13]. El mejor tratamiento de los pseudotumores es su prevención, es decir el tratamiento correcto y de larga duración de los hematomas musculares.

Fasciotomías por síndromes compartimentales

En ocasiones el paciente hemofílico puede sufrir síndromes compartimentales, debido a hematomas en compartimientos inextensibles de su anatomía. Típicamente el síndrome compartimental de la cara palmar del antebrazo (síndrome de Volkmann) provoca una retracción de la musculatura palmar que causa una gran deformidad e incapacidad de la mano. También es habitual el síndrome compartimental de la parte posterior de la pierna, que produce un pie equino. Es fundamental llevar a cabo la apertura urgente del compartimento afectado en cuanto se sospeche su existencia.

Artrotomía (artritis séptica) y drenaje de hematomas infectados (abscesos)

Los pacientes inmunodeprimidos (VIH positivos) suelen presentar cuadros de artritis séptica espontánea (hematógena), que incluso pueden confundirse con hemartrosis. La presencia de fiebre, y la punción articular para cultivo y antibiograma del líquido extraído confirmarán el diagnóstico. En muchos casos la antibioticoterapia intravenosa puede resolver el problema, aunque en ocasiones se requiere la artrotomía de drenaje para lavado articular. En ocasiones el paciente hemofílico puede presentar hematomas espontáneamente infectados (abscesos). La presencia de un absceso nos obligará a su apertura quirúrgica.

Manejo de las fracturas en hemofilia

Las fracturas en el paciente hemofílico no son frecuentes, dada su tendencia a llevar una vida sedentaria. Sin embargo, con los modernos tratamientos profilácticos de la enfermedad es cada vez más frecuente que los pacientes hemofílicos puedan sufrir una fractura como el resto de la población. Aunque en realidad puede sufrir cualquier tipo de fractura, en nuestra experiencia las más comunes son las infantiles sin desplazar (antebrazo, mano, etc.), que curan simplemente con inmovilización enyesada. Es importante resaltar que el yeso cerrado, que normalmente se utiliza para las fracturas en general, tiene el peligro de provocar síndromes compartimentales en el paciente hemofílico. Además de un control exhaustivo de la coagulación se debe vigilar estrechamente la movilidad y el dolor de los dedos, tratando de diagnosticar el síndrome compartimental lo antes posible (en caso de que se produzca). Como se ha mencionado en el apartado correspondiente, una apertura quirúrgica urgente del compartimento (por ejemplo en el antebrazo) evitará el síndrome compartimental que produciría un daño funcional grave e irreparable[12,13]. También se pueden encontrar fracturas desplazadas que requieren de tratamiento quirúrgico, es decir la reducción y osteosíntesis de la fractura. Hoy en día existe una tendencia a utilizar osteosíntesis mínimamente invasivas, para no desperiostizar el foco de fractura y permitir unas condiciones favorables para su correcta consolidación (Figura 11.4). Las normas habituales para el tratamiento de fracturas deben ser seguidas estrictamente en el paciente hemofílico. Un control previo y posoperatorio de la hemostasia es fundamental para obtener un resultado satisfactorio.

CONCLUSIONES

La profilaxis primaria con el factor deficitario de la coagulación es el único método capaz de evitar o minimizar las lesiones ortopédicas características de la hemofilia en la vida adulta. Sin embargo, sólo un 30% de los pacientes hemofílicos del mundo pueden llevar a cabo

dicha profilaxis primaria por razones económicas. Por ello, hoy en día todavía seguimos teniendo la necesidad de realizar punciones articulares (artrocentesis), sinoviortesis, sinovectomías, osteotomías, desbridamientos articulares (artrólisis), alargamientos tendinosos, artrodesis (fusiones articulares), prótesis totales articulares, colocación de fijadores externos para extensión progresiva, neurólisis del nervio cubital, resección o tratamiento percutáneo de pseudotumores, fasciotomías por síndromes compartimentales, artrotomías por artritis sépticas, drenajes de hematomas infectados (abscesos), y osteosíntesis de fracturas. La cirugía ortopédica del paciente hemofílico suele ser compleja y con el consiguiente riesgo de sangrado (si falla el control hematológico) y de infección (sobre todo en los casos de inmunodeficiencia grave por VIH). La estrecha colaboración entre cirujanos ortopédicos, hematólogos y otros especialistas es básica para el adecuado tratamiento de estos pacientes.

Figura 11.1
Imagen radiológica simple que muestra una intensa artropatía de codo en paciente hemofílico adulto joven.

Figura 11.2
Intensa sinovitis clínica de rodilla en un adulto joven con hemofilia. El problema fue tratado mediante sinoviortesis radiactiva con itrio-90.

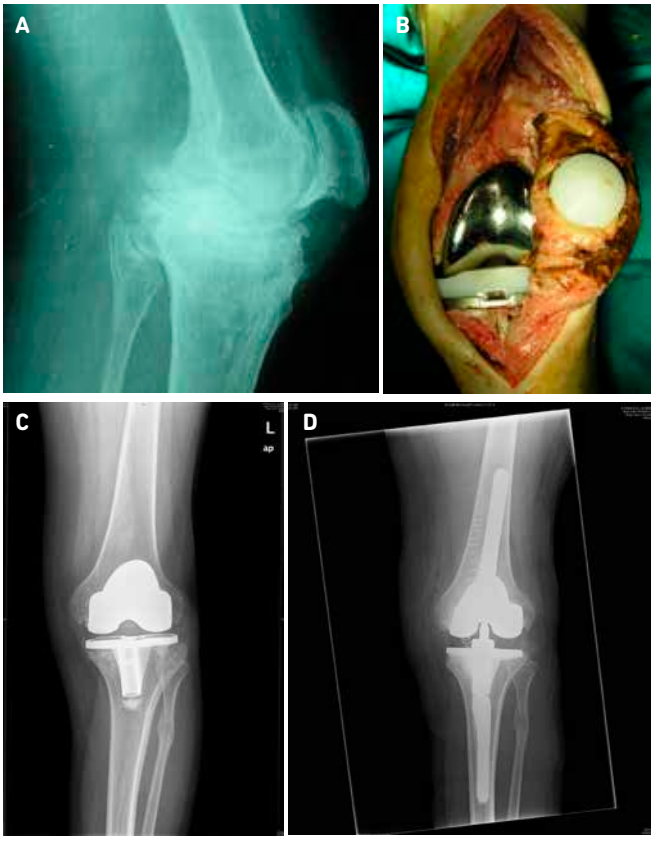


Figura 11.3 (A-D)

Artropatía avanzada, dolorosa e incapacitante de rodilla en paciente hemofílico adulto que requirió una prótesis total. El resultado fue satisfactorio. Once años después la prótesis tuvo de ser recambiada por aflojamiento (desgaste natural):

A. Imagen radiológica antes de la prótesis; **B.** Imagen intraoperatoria de la prótesis satisfactoriamente implantada; **C.** Radiografía antes del recambio mostrando signos de aflojamiento; **D.** Imagen radiológica tras el recambio protésico.

Figura 11.4 (A-C)

Fractura compleja de tibia (tercio proximal y medio-distal) en paciente hemofílico. La lesiónsatisfactoriamente resuelta mediante una osteosíntesis mínimamente invasiva (placa LISS) que estabilizó toda la fractura:

A. Imagen de la fractura del tercio medio-distal de la tibia; **B.** Imagen de la fractura proximal; **C.** Radiografía de la lesión tras llevar a cabo la fijación satisfactoria mediante placa LISS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodriguez-Merchan EC. Methods to treat chronic haemophilic synovitis. Haemophilia 2001; 7:1-5.
2. Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD. General principles and indications of synoviorthesis (medical synovectomy) in haemophilia. Haemophilia 2001; 7(2):6-10.
3. Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ. The technique of synoviorthesis. Haemophilia 2001; 7(2):11-5.
4. Rodriguez-Merchan EC. Radionuclide synovectomy (radiosynoviorthesis) in hemophilia: a very efficient and single procedure. Semin Thromb Hemost 2003; 29:97-100.
5. Rodriguez-Merchan EC, Quintana M, De la Corte-Rodriguez H, Coya J. Radioactive synoviorthesis for the treatment of haemophilic synovitis. Haemophilia 2007; 13(3):32-7.
6. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy in patients with chronic haemophilic synovitis: when is more than one injection necessary? Eur J Haematol 2011; 86:430-5.
7. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy in hemophilia: quantification of its effectiveness through the assessment of 10 articular parameters. J Thromb Haemost 2011; 9:928-35.
8. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V. What patient, joint and isotope characteristics influence the response to radiosynovectomy in patients with haemophilia? Haemophilia 2011;17:e990-8.
9. Cho YJ, Kim KI, Chun YS, Rhyu KH, Kwon BK, Kim DY, Yoo MC. Radioisotope synoviorthesis with Holmium-166-chitosan complex in haemophilic arthropathy. Haemophilia 2010; 16:640-6.
10. Rezazadeh S, Haghighat A, Mahmoodi A, Mahmoodi M, Babanezhad Z, Karimi M. Synoviorthesis induced by rifampicin in hemophilic arthropathy: a report of 24 treated joints. Ann Hematol 2011; 90:963-9.
11. Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-Garcia A, Luna-Pizarro D, Perez-Hernandez E. Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. Haemophilia 2011; 17:296-9.
12. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. HSS J 2010;6:37-42.
13. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. Haemophilia 2012; 18:8-16.
14. Rodriguez-Merchan EC. Prevention of the musculoskeletal complications of hemophilia. Adv Prev Med 2012; 2012:201271.
15. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, Hedner U, Knobe K, Lee CA, et al. Joint protection in haemophilia. Haemophilia 2011; 17(2):1-23.
16. Rodriguez-Merchan EC. Cartilage damage in the haemophilic joints: pathophysiology, diagnosis and management. Blood Coagul Fibrinolysis 2012; 23:179-83.
17. Rodriguez-Merchan EC. Surgical wound healing in bleeding disorders. Haemophilia 2012; 18:487-90.

18. Rodriguez-Merchan EC. Differing approaches to diagnosis and treatment of musculoskeletal complications of haemophilia in resource-rich and resource-limited settings. Blood Coagul Fibrinolysis 2012; 23:575-9.

19. Rodriguez-Merchan EC. Local fibrin glue and chitosan-based dressings in haemophilia surgery. Blood Coagul Fibrinolysis 2012; 23:473-6.

20. Stephensen D, Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic co-morbidities in the elderly haemophilia population: a review. Haemophilia 2012 Sep 13. doi: 10.1111/hae.12006. [Epub ahead of print]

21. Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Gomez-Cardero P, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Rodriguez de la Rua A. Surgery in haemophilia patients with inhibitors, with special emphasis on orthopaedics: Madrid experience. Haemophilia 2010; 16:84-8.

22. Rangarajan S, Austin S, Goddard NJ, Negrier C, Rodriguez-Merchan EC, Stephensen D, Yee TT. Consensus recommendations for the use of FEIBA(®) in haemophilia A patients with inhibitors undergoing elective orthopaedic and non-orthopaedic surgery. Haemophilia. 2012 Sep 19. doi: 10.1111/hae.12028. [Epub ahead of print]

CAPÍTULO **12**

TÉCNICAS DE IMAGEN

Daniel Bernabeu Taboada y Mar Tapia Viñe

- Artropatía hemofílica
- Hematomas musculares
- Pseudotumor hemofílico
- Otras complicaciones
- Figuras
- Bibliografía

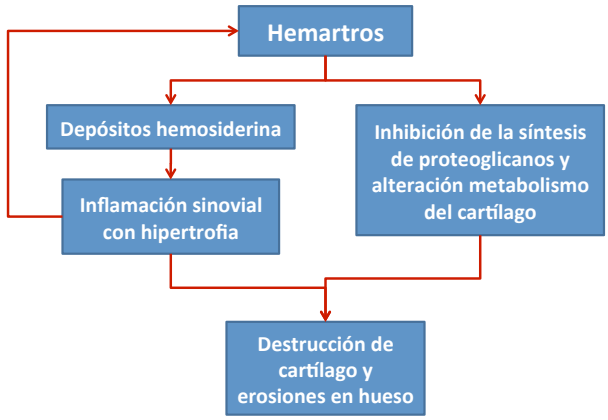
ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

La artropatía hemofílica (AH) es la principal manifestación patológica de la hemofilia, consecuencia de los repetidos sangrados intrarticulares o hemartros, y que va a condicionar el pronóstico funcional de estos pacientes. Su patogenia asienta en dos pilares básicos:

1. El desarrollo de una hipertrofia sinovial como consecuencia de la presencia de productos de degradación de la hemoglobina (Fe y hemosiderina), que va a facilitar los sangrados de repetición y, por tanto, la cronificación y mantenimiento del proceso agresor.
2. La alteración del metabolismo del cartílago hialino que va a llevar a su destrucción y a la del hueso subcondral y que será, en última instancia, la responsable del cuadro clínico-radiológico de la artropatía hemofílica (Tabla 12.1).

La presencia de hierro intrarticular parece estimular la producción de radicales libres, la activación de genes implicados en la hipertrofia celular y en la inhibición de la síntesis de proteoglicanos[1]. Los hemartros agudos y las hemorragias intraóseas aumentan la presión intrarticular y subcondral, favoreciendo la osteonecrosis y la aparición de masas pseudotumorales. Además, debido a la hipertrofia sinovial y a la liberación de citoquinas existe un estado hiperémico local que provoca osteoporosis[2] y un mayor crecimiento epifisario.

Tabla 12.1. Patogenia de la Artropatía Hemofílica (Adaptado de Raffini et al.)


Hemartros
Depósitos hemosiderina
Inhibición de la síntesis de proteoglicanos y alteración metabolismo del cartílago
Inflamación sinovial con hipertrofia
Destrucción de cartílago y erosiones en hueso

Radiología simple

La AH tiene predilección por algunas articulaciones, siendo por orden de frecuencia: rodillas, tobillos, codos, hombros y caderas. Aunque cualquier articulación sinovial puede afectarse son raras fuera del grupo mencionado. La radiología simple (RX) es la base de las descripciones patológicas en esta enfermedad y, pese a sus limitaciones, continúa siendo la técnica de imagen más utilizada y cómoda en la valoración de la AH. En fases precoces de la AH el derrame y la hemartrosis son los hallazgos característicos, generalmente asociados a hinchazón, dolor e impotencia funcional de la articulación; la RX será normal (Figura 12.1) o detecta la presencia de un aumento de partes blandas periarticular por el efecto del derrame (Figura 12.2). Si el hemartros se repite, pasamos a una fase subaguda, en la que el dolor es menos prominente con los sucesivos hemartros y comienza a desarrollarse la hipertrofia sinovial, pudiendo apreciar signos de osteoporosis y un ensanchamiento de las epífisis (Figura 12.3), sin que todavía sean apreciables lesiones óseas destructivas. La cronificación del proceso lleva a la destrucción del cartílago articular, inicialmente parcheada, que permitirá la formación de quistes subcondrales y erosiones marginales (Figura 12.4), a la vez que el espacio articular iniciará una disminución progresiva hacia el pinzamiento (Figura 12.5); la presencia de sangrados y quistes hacia el hueso va a provocar fenómenos de osteonecrosis y colapso subcondral (Figura 12.6). Con todo este espectro de lesiones establecido, la destrucción articular va a progresar, a la vez que suma cambios propios de la artropatía degenerativa, como osteofitos y esclerosis subcondral. Las fases finales incluyen las contracturas en flexión (Figura 12.7) y la destrucción articular[3] (Figura 12.8). Otros signos y hallazgos adicionales, que responden a las características propias de cada articulación, se resumen en la Tabla 12.2. El principal diagnóstico diferencial de la AH en RX se debe hacer con la artritis crónica juvenil.

Tabla 12.2. Lesiones por articulaciones específicas	
Articulación	**Hallazgos**
Rodilla	• Deformidad en flexión con atrofia del cuádriceps • Subluxación posterior, valgo y rotación externa de tibia • Hipertrofia del cóndilo femoral medial • Rótula cuadrangular • Ensanchamiento de la hendidura intercondílea
Tobillo	• Atrofia muscular de la pantorrilla • Aplanamiento de la cúpula astragalina • Deformidad en valgo • Osteofitos
Codo	• Ensanchamiento de la fosa olecraniana • Agrandamiento de la cabeza del radio • Quistes subcondrales en extremo cúbito
Hombro	• Cabeza humeral pequeña con deformidad en varo • Osteofitos
Cadera	• Necrosis avascular simulando enf. de Perthes • Quistes subcondrales en zona de carga de cabeza femoral • Osteofitos

Tabla 12.3. Escala de Arnold-Hilgartner	
Estadio	**Hallazgos**
0	• Articulación normal
I	• Aumento de partes blandas periarticular sin alteraciones óseas
II	• Osteoporosis • Ensanchamiento epífisis
III	• Pequeños quistes subcondrales • Ligera irregularidad hueso subcondral • Ampliación hendidura intercondílea y fositas paleta humeral distal
IV	• Hallazgos similares a E-III pero más marcados • Disminución espacio articular
V	• Pinzamiento del espacio articular • Marcado ensanchamiento epífisis • Contractura fibrosa • Destrucción articular

Es necesario establecer grados de afectación articular en la AH que sirvan de guía para el manejo terapéutico. Actualmente existen dos clasificaciones basadas en los hallazgos de la RX: la de Arnold-Hilgartner[4] que establece cinco grados de afectación (Tabla 12.3) y tiene un carácter progresivo; y la de Pettersson[5], que propone una escala aditiva (Tabla 12.4) un poco más engorrosa de utilizar pero más precisa y reproducible. Sin embargo, la RX presenta limitaciones[6]

en este objetivo, básicamente porque es poco sensible a las alteraciones precoces y potencialmente reversibles, que es donde actualmente se concentran los esfuerzos terapéuticos para detener o enlentecer la progresión de la AH.

La utilización de técnicas de imagen como la ecografía (US) y la resonancia magnética (RM), mucho más sensibles a pequeñas alteraciones en los tejidos blandos, va a ser por tanto fundamental en las fases iniciales de la AH.

Tabla 12.4. Escala de Pettersson

Alteración	Hallazgo	Puntuación
Osteoporosis	Ausente	0
	Presente	1
Ensanchamiento epifisario	Ausente	0
	Presente	1
Superficie subcondral irregular	Ausente	0
	Afectación parcial	1
	Afectación total	2
Pinzamiento espacio articular	Ausente	0
	Espacio > 1mm	1
	Espacio < 1mm	2
Quistes subcondrales	Ausente	0
	1 quiste	1
	> 1 quiste	2
Erosiones marginales	Ausente	0
	Presente	1
Incongruencia de los márgenes articulares	Ausente	0
	Leve	1
	Marcada	2
Deformidad articular angulación y/o desplazamiento entre extremos articulares	Ausente	0
	Leve	1
	Marcada	2
Puntuación posible		**0-13**

Ecografía

La ecografía permite valorar la hipertrofia sinovial articular, el grado de vascularización o inflamación, la presencia de derrame o hemartros, la situación del cartílago articular en zonas accesibles, el espacio articular; y las posibles complicaciones periarticulares (hematomas, ligamentos,…)[7]. Es cierto que presenta limitaciones para visualizar estructuras profundas o articulaciones complejas; sin embargo, en manos expertas, aporta información complementaria a la RX en fases precoces, evitando tener que realizar RM en niños pequeños, en los que se precisa hacer sedación. Existen ya trabajos que se esfuerzan por estandarizar las exploraciones ecográficas y permitir su uso en estudios clínicos[8].

El derrame articular aparece anecoico o hipoecoico (Figura 12.9) y resulta desplazable por la compresión (Fiura. 12.10); la presencia de sangre reciente puede hacer el derrame más ecogénico, con presencia de ecos móviles que se desplazan al apretar. La hipertrofia sinovial es más ecogénica que el derrame y no resulta compresible, mostrando con Doppler un patrón hipervascular en fases agudas[9] o tras una radiosinoviortesis; mientras que resulta hipovascular en fases estables o crónicas, cuando hay fibrosis establecida (Figura 12.11). La diferenciación entre hipertrofia sinovial y hemartros es importante de cara al tratamiento sustitutivo porque permite optimizar y ajustar los requerimientos[10]. El pinzamiento del espacio articular y la presencia de formaciones óseas que sobresalen de los márgenes articulares (Figura 12.12) se correlacionan bien con las imágenes de RX.

Resonancia Magnética

La RM permite una completa visualización de las articulaciones[11], tanto de los elementos óseos, como las partes blandas intrarticulares y extrarticulares; siendo, sin duda, la técnica que mayor información aporta de forma individual. Es capaz de demostrar cambios precoces en la sinovial y el cartílago (Figura 12.13), incluso antes de que exista una clínica evidente[12]. La sangre tiene un especial comportamiento con la RM debido a la presencia del hierro[9], cuyos cambios de estado iónico en el proceso de degradación de la hemoglobina se van a traducir en diferentes comportamiento de señal T1, T2 y T2* (Figura13.14).

Los derrames muestran una señal similar al líquido en secuencias T1 y T2 spin-eco (SE), pero más baja de lo normal en T2*-gradiente (GRE) por la presencia de sangre. La hipertrofia sinovial es hiperintensa en secuencias T2-SE con saturación grasa (FS), aunque menos que el líquido (Figura 12.6); con la presencia de depósitos de hemosiderina baja la señal en todas las secuencias, especialmente en T2*-GRE. El uso de gadolinio es controvertido, no siendo necesario en la mayoría de los casos[13]. El cartílago se visualiza mejor con secuencias DP-SE-FS o

3D-GRE, mostrando diferentes grados de alteración de señal, irregularidad y ulceración (Figura 12.15); generalmente asociado a la presencia de quistes subcondrales que pueden contener líquido o sinovial hipertrófica.

La excelente caracterización de la patología articular con RM ha impulsado el desarrollo de escalas de valoración similares a las descritas con RX, siendo la escala de Denver la más popular[11,14] (Tabla 12.5).

Tabla 12.5. Escala de Denver para RM

Alteración	Hallazgo	Puntuación
Articulación normal		0
Derrame Hemartros	Pequeño	1
	Moderado	2
	Importante	3
Hipertrofia sinovial Hemosiderina	Escasa	4
	Moderada	5
	Importante	6
Quistes subcondrales Erosiones	1 quiste o erosión parcial superficie	7
	> 1 quiste o erosión completa superficie	8
Pérdida de cartílago	< 50% pérdida	9
	>50% pérdida	10

HEMATOMAS INTRAMUSCULARES

Las hemorragias intramusculares suponen el 10-25% de los sangrados en pacientes hemofílicos, siendo los grupos musculares involucrados en actividades físicas los más expuestos (psoas-iliaco, cuádriceps, gastrocnemios,…). El hematoma suele ir acompañado de dolor y limitación funcional importante, siendo la ecografía la técnica de elección para confirmar o descartar su sospecha clínica[7] (Figura 12.16). La RM o la TC pueden tener utilidad en zonas complejas o cuando existen dudas o sospecha de otras complicaciones, como fracturas o tumores de partes blandas.

Las características ecográficas del hematoma varían con el tiempo de evolución. Inicialmente aparecen como una lesión sólida y heterogénea, de inicio ecogénica, que va haciéndose hipoecoica y con refuerzo acústico posterior. En 24-48 horas sufre un proceso de fibrinólisis con aparición de zonas líquidas anecoicas que pueden quedar septadas para, en las semanas sucesivas, ir disminuyendo de tamaño progresivamente hasta desaparecer o dejar una fibrosis

residual. Cuando el hematoma persiste largo tiempo puede dar lugar a un pseudotumor. Si utilizamos el Doppler podemos ver flujos intralesionales en la fase aguda por la presencia de vasos musculares atrapados en el hematoma, mientras que en fases subaguda y crónica sólo aparecen en la pared (Fig. 12.17). En nuestro centro hacemos controles ecográficos cada 10 días para valorar la situación del hematoma y ajustar el tratamiento sustitutivo.

PSEUDOTUMOR HEMOFÍLICO

El pseudotumor es una complicación infrecuente que ocurre en el 1-2% de los pacientes con hemofilia grave[10,15]. Se trata de un hematoma encapsulado, crónico, con un crecimiento lento y expansivo que se produce tras sangrados repetitivos extraarticulares en el sistema musculoesquelético. Se clasifican en óseos y de partes blandas[9]. Debido a su carácter expansivo y a la presión que ejercen en las estructuras vecinas, pueden producir erosiones óseas, fracturas patológicas, necrosis muscular o dérmica y compresiones nerviosas.

Los hallazgos radiológicos van a depender de su localización inicial, de la extensión de la hemorragia y del tiempo de evolución. El pseudotumor óseo se produce con mayor frecuencia en los huesos de la pelvis, fémur, tibia y huesos de la mano[9]. Se subdividen en intraóseos y subperiósticos. Los pseudotumores intraóseos se visualizan como lesiones líticas, expansivas, de bordes bien definidos, lobuladas, que se pueden localizar en las epífisis, metáfisis y diáfisis de los huesos largos. Suelen presentar trabéculas o septos que se extienden a lo largo de la lesión (Figura 12.18). Pueden asociarse a remodelación endosteal, adelgazamiento cortical y fracturas patológicas. En el diagnóstico diferencial hay que incluir los tumores de células gigantes, el fibroma desmoplásico, el plasmocitoma, las metástasis, el quiste óseo solitario o aneurismático, los tumores pardos y la infección. La variedad subperióstica produce una elevación del periostio y en muchos casos erosión de la cortical adyacente. En la RX aparecen osificaciones subperiósticas, reacciones perióstica y calcificaciones de partes blandas (Figura 12.19). Los principales diagnósticos diferenciales son el sarcoma de Ewing y la infección.

Los pseudotumores de partes blandas se localizan con mayor frecuencia en la musculatura de la pelvis y de los miembros inferiores. La ecografía es el método de elección en su diagnóstico y seguimiento tras iniciar el tratamiento. Los hallazgos dependen del tiempo de evolución, variando desde colecciones anecoicas homogéneas bien definidas en las fases más agudas, hasta lesiones heterogéneas hipo o hiperecogénicas que simulan tumores en fases tardías. La TC puede ser útil para valorar complicaciones en los huesos vecinos, como erosiones corticales o fracturas patológicas. En RM las lesiones presentan una intensidad de señal variable en función del tiempo de evolución de la hemorragia[9] (Figura 12.20).

OTRAS COMPLICACIONES

Los sangrados en otras localizaciones como cráneo o aparato digestivo son diagnosticados generalmente con TC, dado que la hemorragia aguda presenta unos valores de atenuación altos que permiten su detección (Figura 12.21).

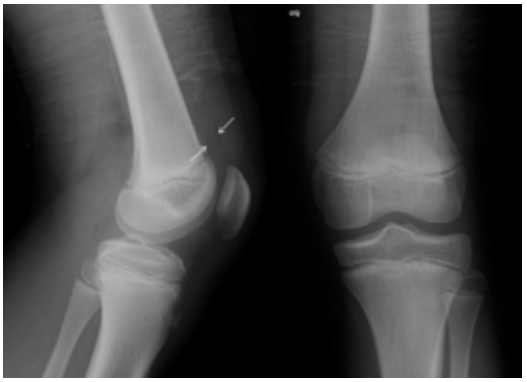


Figura 12.1

RX de rodilla tras episodio de hemartros.

No hay lesiones óseas, sólo una pequeña ocupación del espacio suprapatelar (flechas).

Figura 12.2

RX de rodilla con hemartros agudo.

Importante aumento de partes blandas periarticular (flechas).

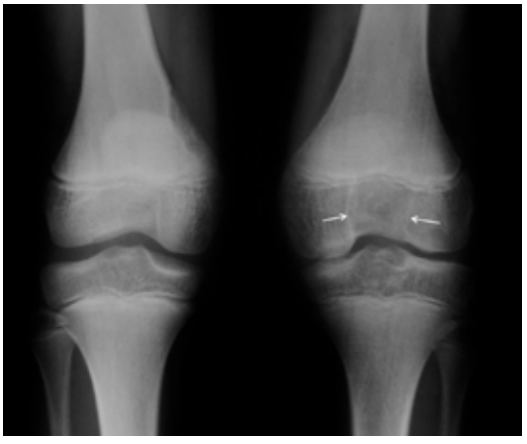


Figura 12.3.

RX de rodillas bilateral.

Se aprecia claramente la menor densidad ósea de la rodilla izquierda (osteoporosis), el aumento de tamaño de las epífisis y el ensanchamiento de la hendidura intercondílea (flechas).

Figura 12.4.

RX de tobillo con pequeños quistes subcondrales en cúpula astragalina (flechas), irregularidades focales y sinovitis (cabeza flecha).

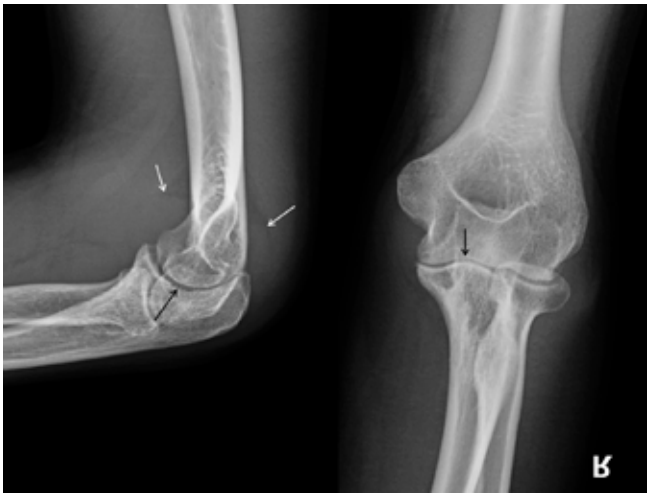


Figura 12.5.

RX codo con pinzamiento e incipiente irregularidad de superficies articulares (flechas negras).

Se aprecia un hemartros con 'signo de la vela' (flechas blancas). Nótese el mayor tamaño de la cabeza del radio.

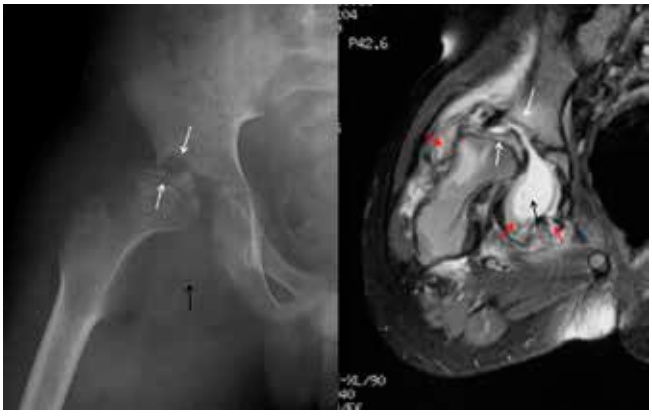


Figura 12.6.

RX y RM de cadera con osteonecrosis, colapso y subluxación superior.

Hay también destrucción del acetábulo y de la epífisis femoral (flechas blancas). El derrame articular (flechas negras) se diferencia bien en RM de la sinovial hipertrófica (flechas rojas).

Figura 12.7.
RX rodilla lateral con flexo incorregible, pinzamiento articular, destrucción del cóndilo femoral, patela baja y osteoporosis.

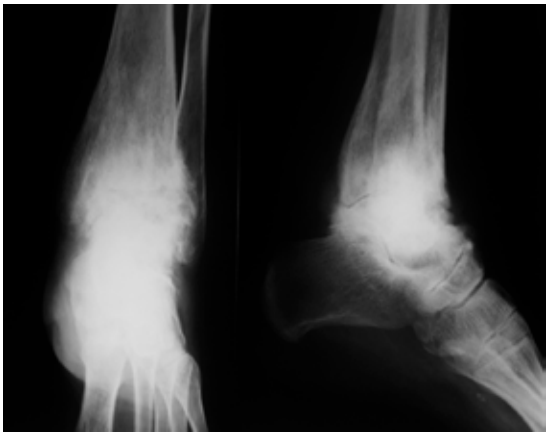


Figura 12.8.
RX de tobillo con importante desestructuración articular, eburneación de márgenes con algún quiste subcondral (flecha negra), colapso de cúpula astragalina y periostitis (flechas blancas) por sangrados perióstico.

Figura 12.9.
Ecografía de rodilla con derrame en receso suprapatelar (flechas blancas) y una discreta hipertrofia sinovial (flecha roja).

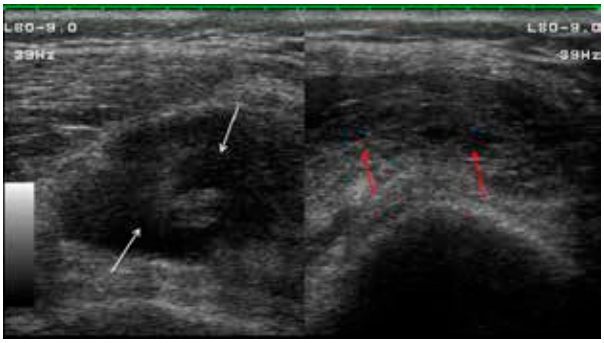


Figura 12.10.

Ecografía de rodilla tras hemartros agudo. A la izquierda derrame ligeramente ecogénico y heterogéneo por presencia de sangre (flechas blancas). Al comprimirlo el líquido se desplaza y queda la hipertrofia sinovial más ecogénica (flechas rojas).

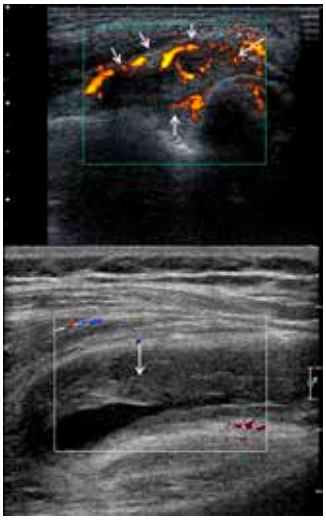


Figura 12.11.

Superior: Ecografía de tobillo tras hemartros agudo con una sinovial muy hiperémica (flechas blancas). Inferior: rodilla con una sinovial hipertrófica prominente pero poco vascularizada (flecha); el derrame aparece anecoico.

Figura 12.12.

Posible candidato a radiosinoviortesis de tobillo. En RX existe osteoporosis, valgo, pinzamiento articular externo y pequeños quistes subcondrales (flechas). La ecografía muestra el pinzamiento externo (flecha larga) con una mínima sinovitis no vascularizada (flecha corta). Con estos hallazgos no es esperable beneficio significativo con el procedimiento.

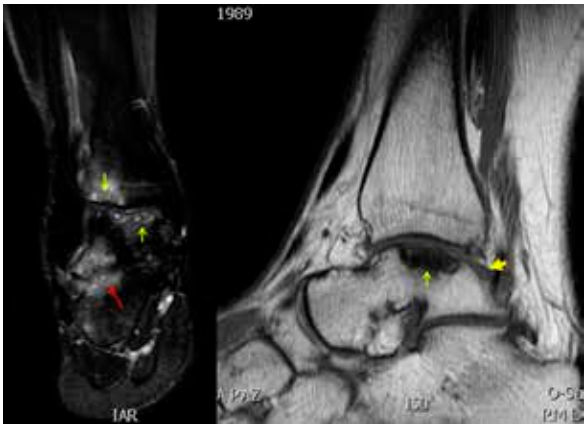


Figura 12.13.

RM de tobillo del paciente Figura 12.4. Se pone de manifiesto una afectación más extensa que con RX, con zona de osteonecrosis en astrágalo y afectación del pilón tibial (flechas amarillas), poca hipertrofia sinovial (cabeza flecha), y afectación del margen lateral de la subastragalina (flechas rojas).

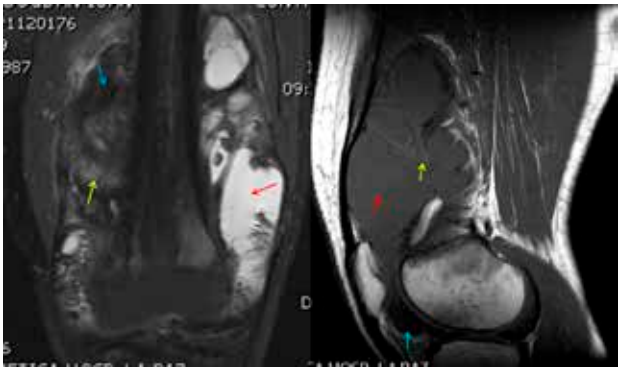


Figura 12.14.

RM de un hemartros de rodilla con escasa afectación ósea. El contenido articular presenta una gran heterogeneidad, con áreas de comportamiento líquido, zonas con hipertrofia sinovial hemorrágica con ligera hiperseñal T2 y T1 (flechas amarillas), y zonas de sinovial fibrosada con hemosiderina que muestran hiposeñal (flecha azul).

Figura 12.15.

RM de rodilla.

El cartílago aparece en secuencias de gradiente como una lámina brillante pegada al hueso articular (izquierda), mientras que con T1 aparece hipointenso (flechas amarillas); se aprecia su irregularidad en zona de carga, las pequeñas alteraciones de señal internas y las alteraciones del hueso subcondral, con presencia de numerosos quistes de pequeño tamaño (flecha gruesa), bastante característico de la AH. Hay una moderada hipertrofia sinovial con depósitos de hemosiderina (flechas rojas), mucho más evidente y amplificada con secuencias de gradiente (izquierda).

Figura 12.16.

Hematoma del psoas.

La TC muestra una imagen de colección con pared gruesa que realza con el contraste (flecha amarilla) sobre el nivel de la tuberosidad menor del fémur izquierdo. La ecografía permite una mejor definición de la colección, que parece sólida, hipoecoica, heterogénea y sin vascularización, como corresponde a un hematoma con coágulos y fibrina.

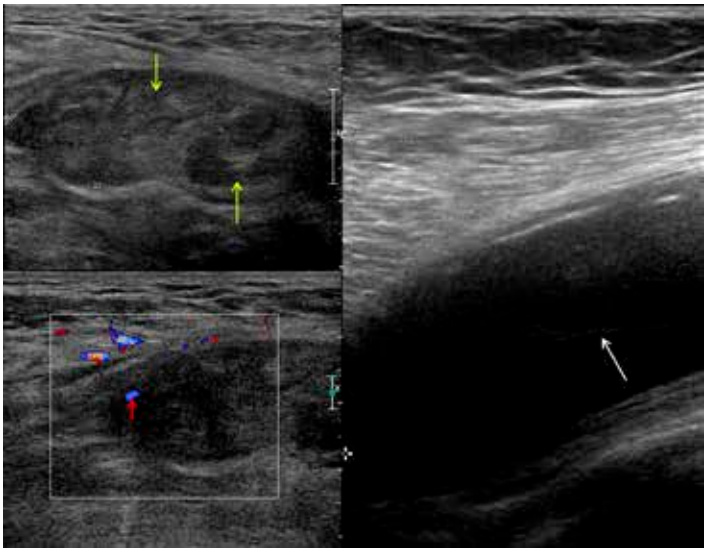


Figura 12.17.

Hematomas musculares en diferentes fases.

Izquierda arriba hematoma reciente que parece una masa sólida ecogénica y heterogénea (flechas amarillas) simulando una tumoración; debajo se identifica un pequeño vaso periférico intralesional (flecha roja) atrapado en el hematoma. A la derecha, los coágulos del hematoma se han lisado, apareciendo una colección anecoica con septos (flecha blanca).

Figura 12.18.

RX de pseudotumor hemofílico.

En la diáfisis-metáfisis distal del fémur se identifica una lesión lítica, levemente expansiva, centromedular, excéntrica, polilobulada, rodeada por una halo escleroso y con trabéculas internas.

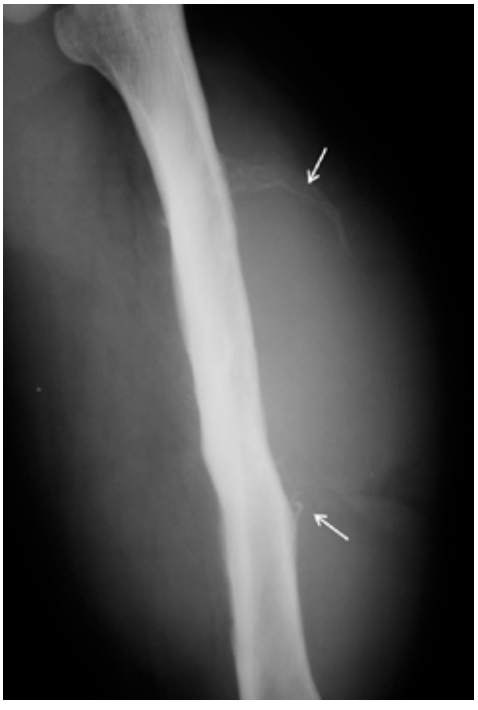


Figura 12.19.

RX de fémur con hematoma subperióstico diafisario de gran tamaño, que produce erosión de la cortical externa y osificaciones curvilíneas por levantamiento perióstico (flechas blancas), que abrazan la masa de partes blandas.

Figura 12.20.

Pseudotumor hemofílico dependiente del extremo distal del húmero.

La RX lateral del codo muestra una tumoración de pared calcificada (flechas) con destrucción de la articulación del codo. Las imágenes de RM axiales en T2 (abajo-izquierda) y T1 (abajo-derecha) muestran una lesión abigarrada muy heterogénea con predominio de las áreas de hiposeñal por la presencia de hemosiderina (flechas blancas), mientras que la sangre aparece hiperintensa en T1 y T2 (flechas rojas). En la secuencia de GRE la gran cantidad de hemosiderina genera tanto artefacto que hace inservible la imagen (arriba-derecha flecha blanca).

Figura 12.21.

Corte de TC a nivel pélvico con presencia de hemoperitoneo

BIBLIOGRAFIA

1. Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. British Journal of Haematology 2007 ;136:777-87.
2. Melchiorre D, Milia AF, Linari S, Romano E et al. RANK-RANKL-OPG in HaemophilicArthropathy: From Clinical and Imaging Diagnosis to Histopathology. J Rheumatol 2012; 39:1678-86.
3. Jelbert A, Vaidya S, Fotiadis N. Imaging and staging of haemophilic arthropathy. Clin Radiology 2009; 64:1119-28.
4. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic Arthropathy J Bone and Joint Surg 1977; 59:287-305.
5. Petterson H, Ahlberg A, Nilsson IM, A radiological classification of haemophilic arthropathy. Clin Orthop Relat Res 1980; 149:153-9.
6. Hamel J, Pohlmann H, Schwramm W. Radiological evaluation of chronic hemophilic arthropathy by the Pettersson score: problems in correlation in adult patients. Skeletal Radiology 1988; 17(1):32-6.
7. Bernabeu D, Martín C. Sonography of haemophilic joints. In: Rodriguez-Merchan EC, ed. The Haemophilic Joints: New Perspectives. Malden, England: Blackwell Publishers; 2003:30-5.
8. Xavier F, Zhang N, Mohanta A, et al. Sonography for Assessment of Elbows in Hemophilic Children: A Systematic Protocol. Rheumatol Curr Res 2012; S2:004 doi:10.4172/2161-1149.S2-004.
9. Maclachlan J, Gough-Palmer A, Hargunani R, Farrant J, Holloway B. Haemophilia imaging: a review. Skeletal Radiol 2009; 38:949–57.
10. Hermann G, Gilbert MS, Abdelwahab F. Hemophilia: evaluation of musculoskeletal involvement with CT, Sonography, and MR Imaging. AJR 1992; 158:119-23.
11. Kilcoyne RF, Nuss R. Radiological assessment of haemophilic arthropathy with emphasis on MRI findings. Haemophilia 2003 ;9(1):57–64.
12. Manco-JohnsonMJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. New England Journal of Medicine 2007; 357(6):535-44.
13. Lundin B, Berntorp E, Pettersson H et al. Gadolinium contrast agent is of limited value for magnetic resonance imaging assessment of synovial hypertrophy in hemophiliacs. Acta Radiol 2007; 48(5):520-30.
14. Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, Doria AS et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. Haemophilia 2012; 18(6):962-70.
15. Park JS, Ryu KN. Hemophilic pseudotumor involving the musculoskeletal system: spectrum of radiologic findings. AJR 2004; 183:55-61.

CAPÍTULO **13**

REHABILITACION

Felipe Querol Fuentes y Sofía Pérez-Alenda

- Introducción
- Papel de la rehabilitación en la infancia
- Evaluación clínica
- Evaluación radiológica
- Lesiones frecuentes en el paciente hemofílico: Tratamiento
- Conclusiones
- Figuras
- Bibliografía

RESUMEN

La principal causa de morbilidad en la hemofilia son las hemorragias en el sistema musculoesquelético: Hemartros, sinovitis, hematomas y su consecuencia, la artropatía hemofílica.

Aun considerando la excepcional calidad de vida que procura la terapia sustitutiva de factor, en su modalidad de "Profilaxis", es necesario el diagnóstico y control de la condición física y el estado articular dado que, en el mejor de los casos, el envejecimiento implicará procesos degenerativos con necesidades de rehabilitación y fisioterapia.

Se describen, en base a los acuerdos de la Federación Mundial de Hemofilia, recomendaciones generales de cuidados físicos durante la infancia, criterios de exploración clínica y radiológica, subsidiarios de rehabilitación y fisioterapia. En cuanto a las lesiones frecuentes se especifican los algoritmos de tratamiento y respecto a los procesos degenerativos se compran las características de la artrosis y la artropatía hemofílica señalando los beneficios de la terapéutica física.

INTRODUCCIÓN

La principal causa de morbilidad en la hemofilia son las hemorragias en el sistema musculoesquelético: hemartros, sinovitis, hematomas y artropatía hemofílica. Aún en la actualidad, estos procesos, asociados a los procesos degenerativos propios de la edad, presentan una elevada incidencia y prevalencia[1,2]. Su diagnóstico, tratamiento y prevención de lesiones y discapacidad, son objetivos primordiales de la terapéutica sustitutiva de factor ("Profilaxis"), que junto con la "buena condición física", del individuo afecto de hemofilia, representan una responsabilidad multidisciplinar que concede cierto protagonismo a la Ortopedia, la Rehabilitación y a la Fisioterapia.

Es obligado considerar la actual esperanza de vida del hemofílico, equiparable a la población general, y por tanto es necesario tener en cuenta el diagnóstico y tratamiento rehabilitador de los procesos asociados al envejecimiento, entre ellos, por señalar tan sólo uno de los relacionados con el aparato locomotor, la artrosis, proceso degenerativo articular, actualmente imposible de eludir con el tiempo.

Se resumen a continuación conceptos generales de la rehabilitación musculoesquelética del paciente hemofílico, centrándonos en el diagnóstico clínico, en la imagen, y en la orientación terapéutica, incluyendo los protocolos de valoración y las recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia (WFH) para, en un segundo capítulo, describir la fisioterapia, el ejercicio físico y el deporte.

Históricamente, la rehabilitación y la fisioterapia forman parte del tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas desde el principio de los tiempos, y esto también en el paciente hemofílico. Un simple golpe, con o sin hemorragia visible, representaba para quien lo sufría compresión sobre la zona e inmovilización del segmento corporal afectado (más o menos tiempo según la intensidad del traumatismo); compresión e inmovilización son terapéutica física.

La utilización de los agentes físicos (frío, calor, movilización, agua, luz) es referida en todas las culturas antiguas, India, China, Egipto, Grecia, Roma, etc., no obstante y en términos de actualidad respecto a la hemofilia, es con los concentrados de factor, en España aproximadamente desde 1970, que la ortopedia y la rehabilitación adquieren protagonismo. La rehabilitación y la fisioterapia son ineludibles, además de por lo relacionado con la "salud musculoesquelética", por la importancia de las soluciones quirúrgicas a la artropatía hemofílica evolucionada y su necesaria rehabilitación, sin la que el retorno a la funcionalidad es imposible.

PAPEL DE LA REHABILITACION EN LA INFANCIA

Desde que el hematólogo instaura el programa global de tratamiento, se incluyen recomendaciones para la prevención de lesiones en el sistema musculoquelético, lesiones que dan comienzo, generalmente, con la fase de gateo e inicio de la marcha en el niño. Las recomendaciones incluyen desde medidas pasivas como evitar o proteger los cantos angulados en la cuna o muebles, hasta las protecciones, tipo rodilleras, para minimizar los efectos de los golpes y caídas.

Los familiares deben recibir instrucciones relacionadas con la evaluación de la gravedad o no de un traumatismo, y con los medios de contención que son, básicamente, compresión y crioterapia. Igualmente se les debe enseñar como comprobar los rangos de movimiento, las posturas de defensa y valorar los reflejos de huida o como el niño evita determinados movimientos, que le ocasionan dolor, y pueden representar afectación más o menos leve de estructuras profundas.

A partir de los dos años es conveniente, dada su inocuidad, disponer de una ecografía basal (Figura 13.1) de las articulaciones de los codos, rodillas y tobillos. Específicamente se trata de disponer de una imagen estándar protocolizada, que sirva de elemento comparativo en caso de hemartros.

También resulta de interés el condicionamiento hacia deportes recomendados, como la natación, cuyo aprendizaje en la infancia facilita posteriores hábitos saludables.

EVALUACION CLINICA

Clásicamente el *Score* de Gilbert (Figura 13.2)[3] es la herramienta utilizada para la valoración del estado articular en el paciente hemofílico. En la actualidad, el *International Prophylaxis Study Group,* ha propuesto el *Hemophilia Joint Health Score* 2.1 (HJHS 2.1)[4], para la puntuación del estado de salud articular (Figura 13.3).

Para cumplir con las recomendaciones, y poder cumplimentar adecuadamente los formularios de valoración, se requiere la valoración de 11 parámetros (Tabla 13.1) para cada articulación[5]. La presencia de un episodio agudo o reciente debe ser anotada en las observaciones (la puntuación de la artropatía, en esa fecha, no es válida para esa articulación).

Tabla 13.1. Parámetros a determinar para cumplimentar los ítems de los formularios de valoración de la artropatía: Gilbert y HJHS 2.1

Parámetro	Concepto en Gilbert	HJHS 2.1
Fecha del diagnóstico de la última lesión	No lo incluye	Duración
Volumen articular	Hinchazón	Inflamación
Volumen muscular	Atrofia	Atrofia
Movilidad articular	Rango de movimiento y Contractura en flexión	Pérdida de flexión y Pérdida de extensión
Alineación articular	Deformidad axial	Se recoge, NO se incluye
Estabilidad funcional	Inestabilidad	
Crepitantes	Crepitantes	Crepitantes
Dolor	Lo valora aparte	Dolor
Balance muscular	NO lo valora	Fuerza
Ortesis	Lo valora aparte	
Marcha	Lo valora aparte	Marcha

El volumen articular se evalúa de 0 a 3 puntos (sin inflamación, inflamación leve, moderada o intensa), la evolución de un proceso agudo expresa la conveniencia de medición con cinta métrica (Figura 13.4). La duración de la inflamación, para el registro de la sinovitis crónica, se puntúa con 0 o 1 punto cuando el proceso es mayor de 6 meses.

El trofismo muscular, la evidencia de atrofia, se considera ausente (0 puntos) o como leve o intensa (1 o 2 puntos). La medición de perímetros nos permite ser más concretos en el control de la rehabilitación para mejorar su estado (Figura 13.5).

La movilidad articular (el rango de movimiento) evalúa los recorridos útiles, señalando la pérdida de flexo-extensión (Figura 13.6). Desde el punto de vista de la rehabilitación, es extremadamente importante su mantenimiento completo, tanto por su influencia en las actividades de la vida diaria como por su relación con el progreso de los procesos degenerativos (incluyendo a las articulaciones próximas).

La inestabilidad, que el HJHS 2.1 no mide, es un concepto de rehabilitación que implica, tanto las alteraciones de ligamentos como lo relacionado con alteraciones estructurales (flexos, pérdida de alineación o dismetrías, déficits musculares, etc.) que provocan, por ejemplo, alteraciones en el equilibrio con riesgo de caídas; Gilbert lo valora de 0 a 2 puntos cuando la inestabilidad crea un déficit funcional o precisa de la utilización de ortesis (plantillas, coderas, tobilleras, uso de bastones, etc.).

Los crepitantes expresan "envejecimiento" articular, se valoran como ausentes, leves o intensos (0 a 2 puntos) y su exploración es simple; colocando la mano sobre la articulación y solicitando el movimiento para notar u oír el chirrido (Figura 13.7).

El dolor, el HJHS 2.1 lo evalúa de 0 a 2 puntos: Ausente en el rango activo, ausente en la movilidad pero presente a la palpación, y dolor durante el movimiento. Otros formularios, incluyendo el Gilbert que lo valora aparte, le otorgaban hasta 3 puntos diferenciando leve, moderado y severo. En rehabilitación consideramos de interés su valoración mediante algómetros (Figura 13.8) o mediante la utilización de la Escala Analógica Visual (EVA) y en el caso de niños su correlación con el sistema de caras (Faces Pain Rating), los clásicos emoticonos de "cara" con sonrisa amplia o discreta, ausencia de sonrisa, triste y llorando (Figura 13.9).

El apartado de fuerza es evaluado usando la escala descrita por Daniels y Worthingham,[6] que, excepto en el valor cinco (a partir del cual se requiere evaluar la potencia muscular), es suficientemente objetiva. El HJHS 2.1 considera sólo cuatro puntos y agrupa los valores 0 y 1 (sin contracción muscular e indicios de contracción) con en el valor cuatro, máximo de gravedad en este ítem de puntuación de la hemofilia.

En rehabilitación cada uno de los valores implica pautas diferentes de tratamiento (cuyo desarrollo está fuera de los objetivos de este trabajo), la Tabla 13.2 describe los valores y, respecto a su medición, la Figura 13.10 expresa gráficamente la normalidad, con el llamado test de Ruptura (Daniels-Worthingham).

Tabla 13.2. Descriptores y puntuación de la fuerza muscular en el formulario HJSH 2.1

Puntos	Descripción	Valor escala Daniels & Worthingham
0	Mantiene la posición contra una resistencia máxima	5
1	Realiza el movimiento contra gravedad y una resistencia moderada	4
2	Completa el recorrido articular contra gravedad y una resistencia mínima	3+
3	Vence la gravedad pero no completa el movimiento	3- / 2+
4	Indicios o ausencia completa de contracción muscular	1 o 0

La utilización de ortesis no es puntuada en el HJSH 2.1; Gilbert la consideraba para la puntuación de la inestabilidad y también, al igual que el dolor, formaba parte de las observaciones en la puntuación. La necesidad de utilizar ayudas ortésicas[7] (Figura 13.11), como por ejemplo bastones para caminar o unas rodilleras estabilizadoras, obviamente sugieren anormalidad, que se anota en observaciones, pero no son consideradas puntuables.

La marcha global considera las habilidades de 1) caminar, 2) subir/bajar escaleras, 3) correr y 4) saltar. La puntuación, de 0 a 4 puntos, se detalla en la Tabla 13.3 y se relacionan con tobillos y rodillas.

El formulario del HJHS 2.1, y sus instrucciones, están disponibles en la web de la Federación Mundial de Hemofilia.

Tabla 13.3. Puntuación de la marcha global en el formulario HJSH 2.1. Se consideran las habilidades para caminar, subir y bajar escaleras, correr y saltar sobre cada pierna

Puntos	Descripción
0	Habilidades normales
1	Una habilidad no está dentro de los límites normales
2	Dos habilidades no están dentro de los límites normales
3	Tres habilidades no están dentro de los límites normales
4	Ninguna habilidad está dentro de los límites normales

EVALUACION RADIOLÓGICA

El diagnóstico y control evolutivo de la artropatía hemofílica a través de la imagen utiliza la radiología convencional, la resonancia magnética, la tomografía axial computarizada, la ecografía y la densitometría. En este trabajo hacemos mención al clásico *Score* de Pettersson[8] (que es descrito con detalle en otro capítulo) y a la ecografía, por dos razones elementales; su sencillez y su disponibilidad en prácticamente todos los centros sanitarios.

El *Score* de Pettersson evalúa la radiología convencional, imágenes de frente y perfil de las articulaciones de codos, rodillas y tobillos. La tabla 13.4 resume los ítems y su puntuación. Las Figuras 13.12, 13.13 y 13.14 muestran imágenes de las articulaciones con diferentes grados de artropatía y requerimientos de rehabilitación.

La utilización de la ecografía permite de forma objetiva el diagnóstico, decisión terapéutica y control evolutivo, principalmente de episodios agudos de hemartros y también de hematomas[9]. Se ha propuesto su utilización para la puntuación de la artropatía[10] pero todavía se requiere la ampliación de estudios para generalizar su uso.

Las Figuras 13.15, 13.16 y 13.17 muestran imágenes del protocolo de exploración para el hemartros e imágenes objetivas de lesiones frecuentes en el paciente hemofílico.

Tabla 13.4. Características diferenciales entre Artrosis, Artritis y Artropatía hemofílica

	Artrosis	Artritis	Artropatia hemofílica
Osteoporosis	NO	SI	SI
Ensanchamiento epifisario	NO	SI	SI
Irregularidades superficie subcondral	SI	NO	SI
Estrechamiento espacio articular	SI	SI	SI
Formación quistes subcondrales	SI	SI	SI
Erosiones márgenes articulares	NO	SI	SI
Incongruencia superficie articular	NO	SI	SI
Deformidades	SI	SI	SI
Afectación simétrica	SI	NO	NO
Esclerosis subcondral	SI	NO	NO
Osteofitosis	SI	NO	NO
Anquilosis	NO	NO	SI

LESIONES FRECUENTES EN EL PACIENTE HEMOFÍLICO

Hemartros

Se valora clínicamente el perímetro articular y los signos de derrame. Se determina la posición antiálgica que adopta el paciente (Figura 13.18) y el rango articular útil no doloroso. La ecografía es la herramienta de elección. Lo ideal es disponer de una imagen basal (sana) de la articulación afecta, si no es así, la imagen comparativa contralateral es útil para el diagnóstico.

El algoritmo del tratamiento rehabilitador se resume en la Figura 13.19. La terapia sustitutiva de factor con el criterio de "refuerzo", suele mantenerse con dosis específicas hasta la recuperación total; es decir, el retorno a la actividad física sugiere una protección de factor, superior a la pauta habitual de profilaxis, hasta comprobar la ausencia de resangrado en las actividades que implican esfuerzo.

Su prevención implica un programa de fisioterapia que refuerce la musculatura y puede ser útil la utilización de ortesis estabilizadoras (al menos de forma ocasional), que protejan la articulación y proporcionen seguridad en las actividades de la vida diaria.

Sinovitis

Inflamación de la membrana sinovial que recubre la articulación. La hemorragia intrarticular procede de la lesión en los vasos y, contando con la terapia sustitutiva de factor para que cese el sangrado, el proceso de reabsorción origina una hipertrofia y posterior hiperplasia que puede cronificar la lesión y representa el principal riesgo de hemartrosis de repetición.

El tratamiento rehabilitador, obliga a la consideración farmacológica de antinflamatorios no esteroides, inhibidores selectivos de la COX 2 (Exxiv®, Celebrex®, Arcoxia®), que minimizan la implicación con la hemostasia favoreciendo su uso. También está indicada la infiltración con corticoides y los llamados "Fármacos de Acción Sintomática Lenta para la Artrosis" (en inglés: SYSADOA –*Symptomatic Slow Acting Drug for Osteoarthritis*-). Las pautas de fisioterapia son indispensables para conseguir la recuperación funcional.

La sinovitis crónica, asociada a los hemartros de repetición, sugiere la utilización de procedimientos más agresivos, por ejemplo, la sinoviortesis con radionúclidos (descrita en otro capítulo); un método ampliamente difundido y de resultados satisfactorios en los que también se recomiendan pautas de rehabilitación[11]. El siguiente escalón lo constituye la sinovectomía artroscópica o cirugía abierta y en ambos casos también se requieren pautas de fisioterapia.

Hemartros y sinovitis dan lugar al principal problema crónico musculoesquelético que afecta al paciente hemofílico: La artropatía hemofílica, proceso degenerativo de características similares a la artrosis, pero de aparición temprana, desencadenado por las hemorragias. Con la edad, la inevitable aparición de procesos degenerativos articulares, todos ellos subsidiarios de rehabilitación, justifica la importancia de la fisioterapia.

Artrosis

Consiste en una enfermedad articular progresiva común, donde se afecta principalmente el cartílago hialino y el hueso subcondral. También progresivamente, y de forma irreversible, asociado al envejecimiento natural, se afectan todos los tejidos de la articulación y sus alrededores. La inflamación es un proceso secundario y también requiere tratamiento rehabilitador. En la población general, la artrosis es la forma más frecuente de todas las lesiones articulares y éstas constituyen la causa más común de invalidez en el mundo civilizado. La actual esperanza de vida del paciente hemofílico obliga a considerar este proceso como inevitable, al tiempo que la escasa experiencia aconseja la ampliación de estudios.

El dolor es el primer síntoma, se agrava con el ejercicio intenso, cede con el reposo, pero se agudiza al iniciar el movimiento para volver a ceder con el ejercicio moderado (es clásica la rigidez matutina). Progresivamente disminuye la movilidad de la articulación afecta, provocando déficits funcionales, aparecen signos típicos como contracturas musculares en flexión, dolor a la presión, crujidos, deformidades articulares. También es común la inestabilidad articular, la atrofia muscular y la proliferación e inflamación sinovial. Estas características se presentan también en la artritis y en la artropatía hemofílica (Tabla 13.4).

Además de la pauta fisioterápica, su tratamiento farmacológico considera la utilización de los SYSADOA: condroformadores, ácido hialurónico y sulfato de glucosamina. Finalmente, la opción quirúrgica con el recambio articular, mejora la sintomatología incapacitante, aunque se sigue requiriendo de un programa de fisioterapia de mantenimiento.

Hematomas superficiales

Se valora su extensión y profundidad (en tejido celular subcutáneo). El tratamiento básico inicial es la crioterapia y ocasionalmente la compresión (hematomas sobre planos óseos como por ejemplo los típicos "chichones" frontales). Generalmente no precisan terapia sustitutiva de factor y se benefician del uso de aplicación tópica de cremas que favorecen la reabsorción (heparinoides y AINE). La prevención más elemental (sobre todo en la infancia) consiste en el uso de cascos protectores, rodilleras y espinilleras.

Hematomas profundos

Se valora su localización extra o intramuscular. Se explora la función determinando el recorrido articular comprometido (ROM), la fuerza y el dolor en la movilidad pasiva, activa y resistida.

La ecografía es la herramienta de elección para el diagnóstico de confirmación y el control evolutivo. La proximidad al hueso constituye riesgo de pseudotumor (Figura 13.20). En los hematomas profundos la TC y la resonancia son de especial interés.

La terapéutica sustitutiva de factor es imprescindible. La rehabilitación inicial implica reposo articular. La carga (marcha cuando el problema afecta a miembros los inferiores) o el esfuerzo, no debe iniciarse hasta la desaparición del dolor en la exploración de la movilidad activa. Posteriormente, la potenciación muscular y/o la reeducación de la marcha deben ser progresivas. Es importante el control del resangrado en las maniobras exploratorias y en las actividades físicas.

CONCLUSIONES

El control de normalidad de la condición física y el estado de salud articular y muscular forma parte de las competencias de la rehabilitación y la fisioterapia. Es básico controlar, durante el crecimiento, la normalidad o anormalidad de las estructuras musculoesqueléticas y, en caso de lesión de las mismas, es inevitable la colaboración en equipo de las diferentes especialidades médicas. La terapia sustitutiva de factor es exclusivamente hemostática, no tiene efectos antinflamatorios y mucho menos consigue, sin ejercicio, entrenar un músculo o recuperar una función articular. Conseguir un buen estado de salud es un objetivo médico para el que la rehabilitación y la fisioterapia son imprescindibles.

Figura 13.1

Imagen que muestra la realización de una ecografía en un niño. Obsérvese la escasa "sujeción" que precisa el niño y que, obviamente, no precisa sedación para ser explorado.

1. Hinchazón	0 2	No Presente
2. Atrofia muscular	0 1	< 1 cm presente
3. Deformidad axial (rodilla y tobillo)	0 1 2	0 a 7° 8° a 15° valgo ó 0° a 5° varo >15° valgo ó >5° varo
4. Crepitantes	0 1	No Presentes
5. Movilidad articular	0 1 2	Pérdida menor del 10% del total del recorrido Pérdidas del 10 al 33% del recorrido Pérdida mayor del 33%
6. Contractura en flexión (irreductible)	0 1 2	Normal < 15% > 15%
7. Inestabilidad	0 1 2	No Presente. No interfiere función. No precisa férula Si interfiere función y/o precisa férula

Figura 13.2

Score de Gilbert: formulario de evaluación de las alteraciones clínicas que evidencian la progresión a la Artropatía hemofílica.

Todos los conceptos que se expresan son susceptibles de rehabilitación para su mejoría.

1.Inflamación	0 1 2 3	Sin inflamación Leve Moderada Intensa
2. Duración (inflamación)	0 1	Sin inflamación o < 6 meses ≥ 6 meses
3.Atrofia muscular	0 1 2	Ninguna Leve Severa
4.Crepitación en el movimiento	0 1 2	Ninguna Leve Intensa
5.Pérdida de flexión	0 1 2 3	< 5 grados Pérdida de 5 a 10º Pérdida de 11 a 20º Pérdida de > 20º
6.Pérdida de extensión	 0 1 2 3	(desde hiperextensión) < 5 grados Pérdida de 5 a 10º Pérdida de 11 a 20º Pérdida de > 20º
7.Dolor articular	0 1 2	No dolor en el rango de movimiento activo No dolor en el rango de movimiento activo, solamente dolor en la presión suave o en la palpación Dolor en el rango de movimiento activo
8.Fuerza	 0 1 2 3 4 NE	(Usando la escala de Daniels & Worthingham y dentro del ROM disponible) Grado 5 Grado 4 Grado 3 Grado 2 Grado 1 No evaluable

Figura 13.3

Formulario del International *Prophylaxis Study Group*, para la puntuación del estado de salud articular: *Hemophilia Joint Health Score* 2.1 (HJHS 2.1).

Figura 13.4

Exploración del volumen articular (hinchazón/sinovitis).

Obsérvese la imagen subjetiva de "importante derrame" y la medición del perímetro articular que se realiza aproximadamente en el centro de la rótula, lugar donde el fondo de saco cuadricipital suele estar ocupado por el líquido sinovial o el hemartros.

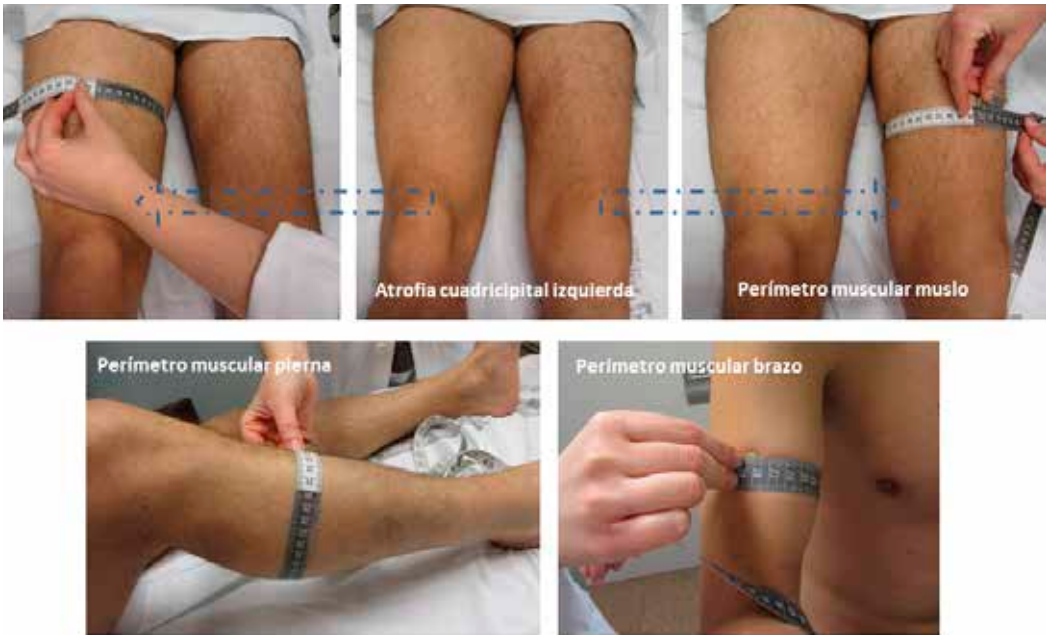


Figura 13.5

Déficit de trofismo muscular.

Obsérvese la importante atrofia cuadricipital en muslo izquierdo respecto al derecho. La medición de perímetros se realiza en los vientres musculares. Es necesaria la utilización de referencias anatómicas estándar para realizar las medidas siempre en el mismo sitio.

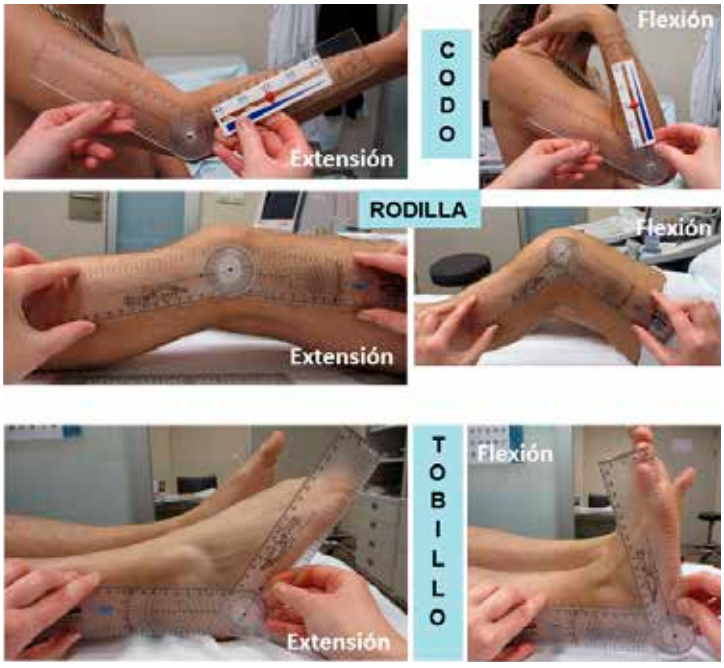


Figura 13.6

Exploración de los recorridos articulares.

La imagen muestra la aplicación del goniómetro en las articulaciones del codo, rodilla y tobillo. Los datos que se apuntan en el formulario se establecen de acuerdo con la pérdida de recorrido útil.

Figura 13.7

La imagen muestra la exploración de la inestabilidad articular forzando el ligamento y la palpación de la articulación durante el movimiento para notar los crujidos articulares.

Figura 13.8

La imagen muestra algómetros de presión y un algómetro de percepción de electricidad que determina la sensibilidad umbral, la no tolerable y la que el paciente atribuye similar al dolor que percibe. Proporcionan datos suficientemente objetivos para evaluar los beneficios de la terapia analgésica.

Figura 13.9

Escalas para la valoración del dolor.

En imagen las típicas "reglas" para la valoración visual analógica del dolor (EVA). Son escalas validadas internacionalmente y proporcionan un método objetivo para evaluar los progresos del tratamiento.

Figura 13.10

Exploración de la fuerza muscular.

En distintos rangos del movimiento, pero generalmente en la postura intermedia de flexo extensión (codos, rodillas y tobillos), se le solicita al paciente mantenga la posición, mientras el terapeuta fuerza la movilidad en los sentidos de flexión o extensión. Si el paciente no "mantiene", se "rompe" la postura, lo que es decir que el músculo no tiene un valor de normalidad (5 sobre 5 en *Daniels-Worthingham*) y esto recibe el nombre de Test de ruptura.

Rodillera elástica con refuerzos laterales
Bota de descarga
Tobillera con refuerzo en talón y estabilización lateral

Figura 13.11

La imagen muestra las ayudas ortésicas de más frecuente uso.

Clásicamente se ha descrito su uso como necesarias sólo durante el periodo agudo del proceso hemorrágico o bien para su uso en determinadas actividades que implican esfuerzo o, en la situación más grave, cuando son necesarias para las actividades de la vida diaria.

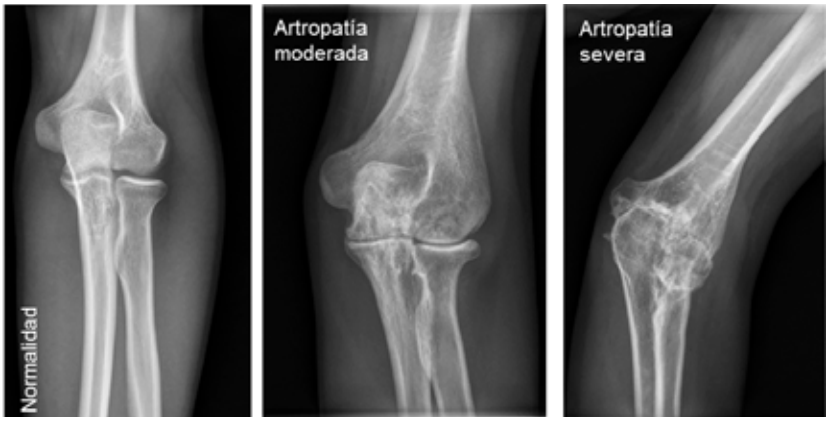


Figura 13.12

Imagen que muestra normalidad y alteraciones radiológicas convencionales en un codo de un paciente hemofílico.

Figura 13.13

Imagen que muestra normalidad y alteraciones radiológicas convencionales en una rodilla de un paciente hemofílico.

Figura 13.14

Imagen que muestra normalidad y alteraciones radiológicas convencionales en un tobillo de un paciente hemofílico.

Figura 13.15

Imagen que muestra normalidad y alteraciones ecográficas en un codo de un paciente hemofílico.

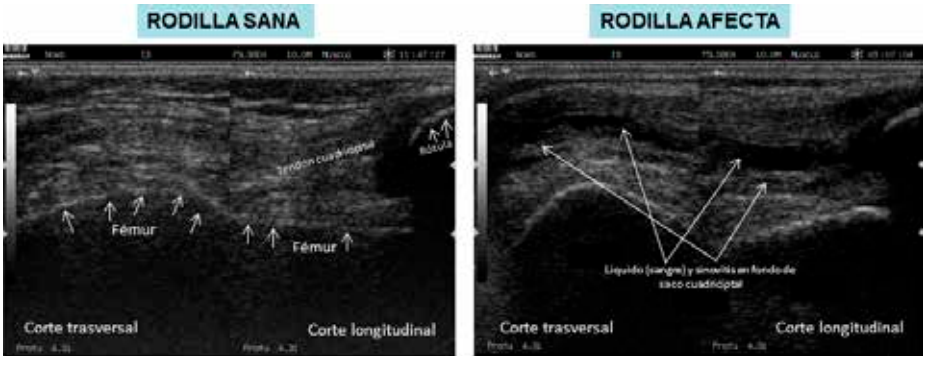


Figura 13.16

Imagen que muestra normalidad y alteraciones ecográficas en una rodilla de un paciente hemofílico.

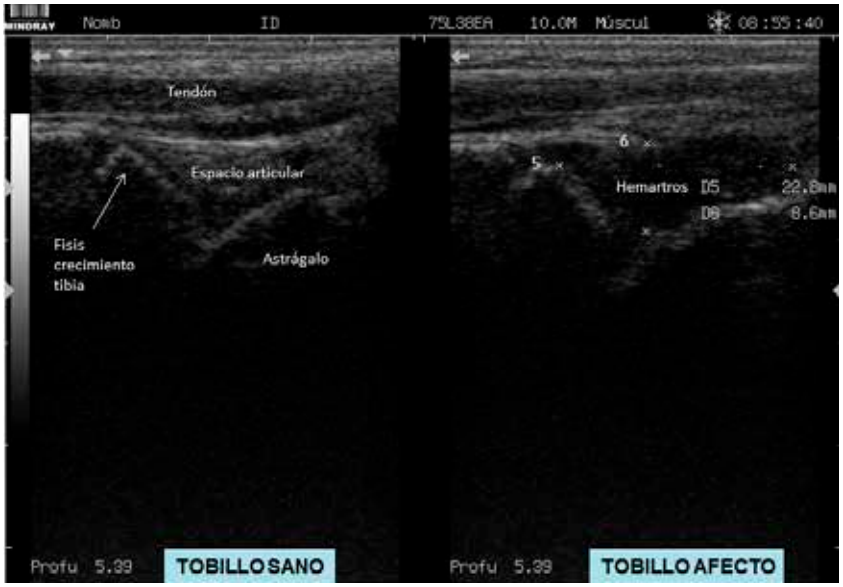


Figura 13.17

Imagen que muestra normalidad y alteraciones ecográficas en un tobillo de un paciente hemofílico.

Figura 13.18

Imagen que evidencia la postura en flexo de un tobillo tras un hemartros y la inmovilización que se requiere, sin forzar esa postura, al menos 24 horas durante las cuales el efecto hemostático del factor permite adoptar una postura más funcional.

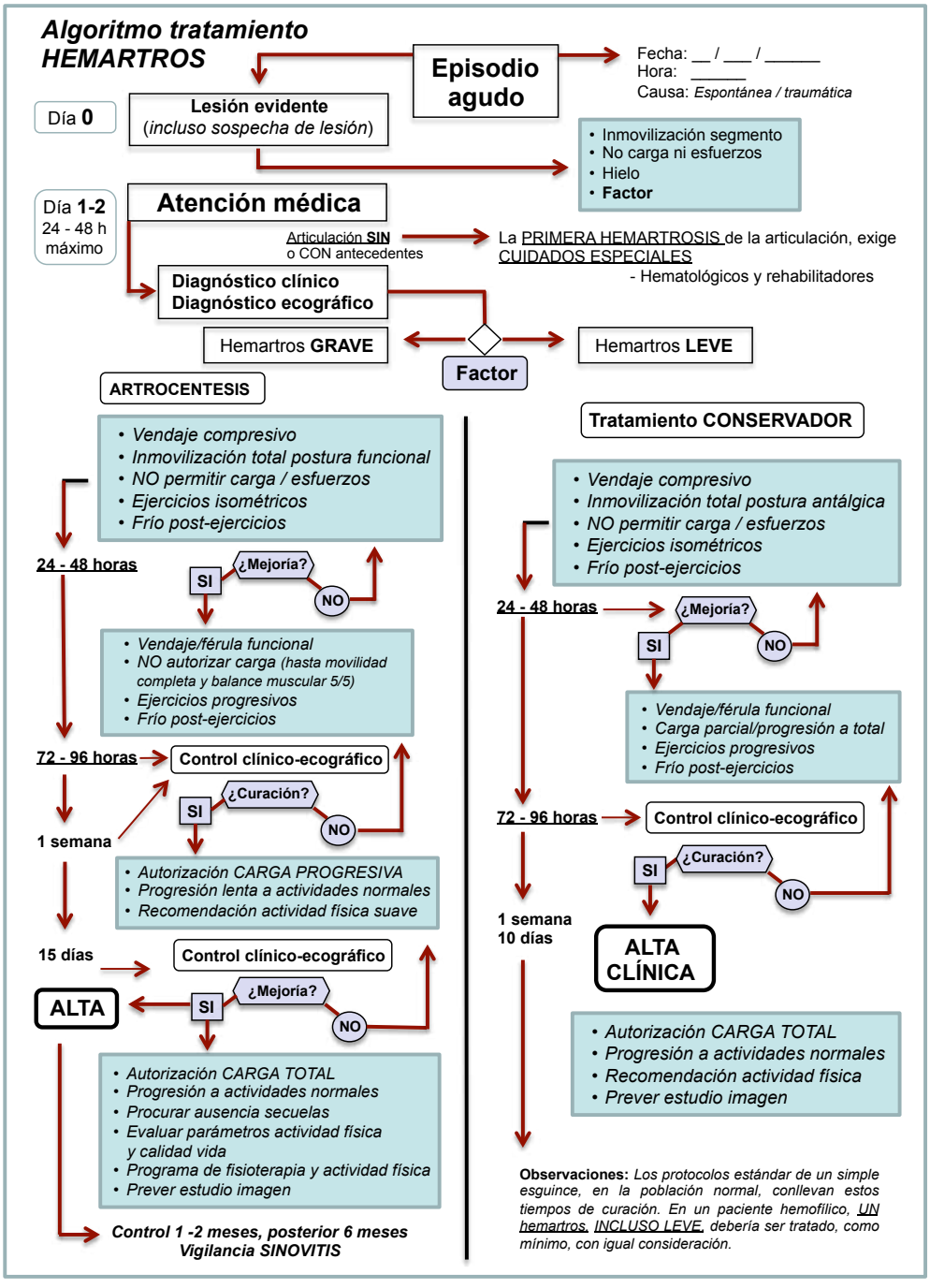


Figura 13.19

Algoritmo de tratamiento rehabilitador en el hemartros.

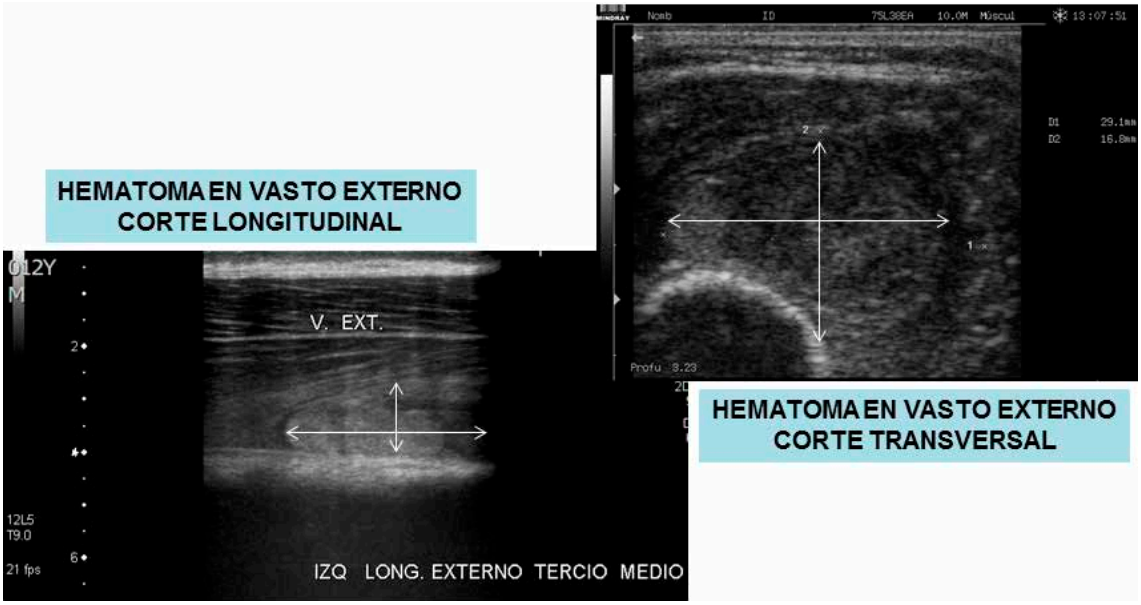


Figura 13.20

Ecografía que muestra un hematoma muscular profundo y su proximidad al hueso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aznar JA, Abad-Franch L, Cortina VR, Marco P; inherited bleeding disorders group from the spanish society of thrombosis and haemostasis. The national registry of haemophilia A and B in Spain: results from a census of patients. Haemophilia 2009; 15(6):1327-30.
2. Stephensen D, Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic co-morbidities in the elderly haemophilia population: a review. Haemophilia 2013;19(2): 166-73.
3. Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. Semin Hematol 1993; 30(2):3-6.
4. Feldman BM, Funk S, Bergstrom B-M, Zourikian N, Hilliard P, van der Net J, Engelbert RHH et al. S. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: Validity of the Hemophilia Joint Health Score (HJHS). Arthritis Care & Research 2011; 63(2):223-30.
5. Querol F. Exploración clínica de la artropatía hemofílica. Valencia: Palmero Ediciones; 2008.
6. Hislopp HJ y Montgomeryy J. Daniels-Worthingham's Pruebas Funcionales Musculares. 6ª ed. Madrid: Marban; 1999.
7. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. Haemophilia 2002; 8(3):407-12.
8. Pettersson H. Radiographic scores and implications. Seminars in Hematology 1993; 30(2):7-9.
9. Querol F, Rodriguez-Merchan EC. The role of ultrasonography in the diagnosis of the musculo-skeletal problems of haemophilia. Haemophilia 2012; 18(3):e215-26.
10. Melchiorre D, Linari S, Innocenti M, Biscoglio I, Toigo M, Cerinic MM, Morfini M. Ultrasound detects joint damage and bleeding in haemophilic arthropathy: a proposal of a score. Haemophilia 2011; 17(1):112-7.
11. Querol F, Rodriguez-Merchan EC, Aznar JA, Lopez-Cabarcos C, Villar A. Post-synoviorthesis rehabilitation in haemophilia. Haemophilia 2001; 7(2):54-8.

CAPÍTULO **14**

FISIOTERAPIA, EJERCICIO FÍSICO Y DEPORTE

Sofia Pérez-Alenda y Felipe Querol Fuentes

- Introducción
- La fisioterapia en el paciente hemofílico
- Beneficios de la práctica regular de ejercicio físico y deporte en el paciente hemofílico.
- Recomendaciones sobre la práctica de ejercicio físico y deporte en la población hemofílica
- Conclusiones
- Figuras
- Bibliografía

RESUMEN

La profilaxis de las lesiones musculoesqueléticas en la hemofilia incluye el ejercicio físico y el deporte. Si se practican de forma regular y de forma adecuada, ayudan a desarrollar habilidades motoras básicas como son la flexibilidad, la capacidad aeróbica, la fuerza, la coordinación y el equilibrio, habilidades que ayudan a mantener el sistema músculo-esquelético en buena salud. Por otro lado, mantenerse físicamente activo favorece un incremento en la percepción de la calidad de vida, frecuentemente disminuida en estos pacientes.

Las personas con hemofilia pueden practicar ejercicio físico y deporte, siempre y cuando su nivel del factor de coagulación (natural o incrementado por el reemplazo regular terapéutico de factor VIII o factor IX) sea el adecuado, con el fin de reducir el riesgo de sangrado y permitir un control fiable de las hemorragias que se puedan producir.

INTRODUCCIÓN

La base del tratamiento del paciente hemofílico lo constituye la administración intravenosa de los concentrados del factor de coagulación deficitario. No obstante, el tratamiento farmacológico por si solo es insuficiente y el paciente hemofílico necesita de la terapia física, es decir, requiere programas de ejercicio dirigidos a la mejora de la salud musculoesquelética y a la prevención de las lesiones osteomusculares más comunes en estos pacientes, como son los hemartros y los hematomas musculares, así como sus secuelas[1]. Se ha visto que, como consecuencia de sangrados de repetición, se instauran una serie de disfunciones musculoesqueléticas como son la alteración en el rango de movimiento articular (ROM), la presencia de dolor articular, deformidades óseas axiales, crepitantes articulares y atrofia muscular, aspectos que pueden reducir de manera importante la calidad de vida de estos pacientes[2].

LA FISIOTERAPIA EN EL PACIENTE HEMOFÍLICO

El tratamiento de los problemas hemorrágicos en el sistema musculoesquelético del paciente hemofílico incluye, además del tratamiento farmacológico sustitutivo con concentrados del factor deficitario, VIII o IX, lo más precozmente posible:

1. Medidas básicas de hemostasia local: inmovilización y crioterapia en las articulaciones afectadas.
2. Manejo fisioterápico de la disfunción musculoesquelética: tratamiento del sistema articular, del sistema neuronal y del sistema muscular.

En la medida que el ejercicio terapéutico puede provocar efectos positivos sobre la salud de los tejidos, de igual modo, el ejercicio equivocado, en un momento inapropiado y en la dosis errónea, puede retrasar el proceso de curación o, llevado al extremo, conducir a un daño permanente. Así pues, debemos comenzar por determinar la causa de la lesión, eliminarla o reducirla al mínimo, para pasar posteriormente al proceso de rehabilitación física.

Los componentes básicos que debe contener un programa de fisioterapia basado en el ejercicio físico para la prevención y tratamiento de lesiones musculoesqueléticas en el paciente hemofílico son la flexibilidad, la fuerza, el equilibrio, la propiocepción y la función global[3].

Los ejercicios de estiramiento son una herramienta beneficiosa y recomendable con el fin de aumentar el ROM o como parte de un programa de acondicionamiento físico general. Se debe tener especial cuidado cuando se inicia el estiramiento tras un hematoma muscular, comenzando con técnicas de muy baja intensidad, respetando los límites del dolor y estando alerta

ante cualquier signo de sangrado. Se desaconseja el empleo de técnicas balísticas y técnicas pasivas agresivas, ya que son potencialmente peligrosas para las personas con trastornos de la coagulación. Por otro lado, en presencia de sinovitis crónica y de artropatía hemofílica con cambios óseos, el límite final del ROM debe ser respetado.

En cuanto al entrenamiento de la fuerza, para minimizar el riesgo de lesión, se prioriza el entrenamiento de la resistencia muscular frente a otro tipo de entrenamiento de la fuerza. En este sentido, la recomendación de entrenamiento típico es emplear cargas bajas/moderadas, con un número elevado de repeticiones pero con intervalos de descanso más bajos, en comparación con el entrenamiento de la fuerza máxima. No obstante, dependiendo del estado de salud musculoesquelética de cada paciente y la respuesta individual a los ejercicios de fortalecimiento, el fisioterapeuta puede decidir cómo avanzar o modificar el programa de entrenamiento (Figuras 14.1 y 14.2).

Una gran variedad de ejercicios se puede utilizar para tratar las deficiencias de equilibrio, pero la regla básica es empezar con ejercicios sencillos y progresar hasta los más complejos; comenzar con superficies estables, como acostado en suelo duro, sentado en una silla rígida, de rodillas o de pie. Luego, en bipedestación, ejercicios progresivos tales como cambiar el peso de una pierna a otra, introducir las rotaciones del tronco o los movimientos de brazos o piernas, primero con ojos abiertos y posteriormente con los ojos cerrados. En siguientes fases se pueden introducir superficies inestables como las tablas de equilibrio o las pelotas de rehabilitación, así como provocar desequilibrios por parte del fisioterapeuta (Figuras 14.3 y 14.4).

Por su parte, la rehabilitación propioceptiva tiene un papel importante en la promoción de la estabilidad y la función articular en los pacientes con hemofilia. Para poder trabajarla con seguridad es necesario haber recuperado el equilibrio muscular y en este sentido, la hidroterapia es un recurso a tener en cuenta. Basándonos en los principios de la presión hidrostática y la flotabilidad, el agua favorece la estabilidad de la articulación lesionada o dañada, y ofrece un ambiente en el cual el paciente puede experimentar un mayor éxito en las primeras etapas de la recuperación propioceptiva y de equilibrio, así como en aquellos paciente con un alto grado de artropatía (Figuras 14.5 y 14.6).

Finalmente, todo programa debe incluir ejercicios dirigidos a mejorar la función, de forma que el paciente pueda realizar tareas de la vida diaria o de tipo laboral con normalidad, como subir y bajar escaleras, coger un objeto del suelo, abrir un bote, etc. (Figuras 14.7 y 14.8).

Dada la necesidad de mantener una buena salud osteomuscular en estos pacientes crónicos a lo largo de su vida, se hace necesario establecer programas de fisioterapia domiciliaria. El

problema, tal y como demuestran diferentes estudios es que los pacientes están interesados, pero la motivación para hacer ejercicio en casa es baja, por lo que el grado de cumplimiento también lo es, y con ello los resultados conseguidos[4].

BENEFICIOS DE LA PRÁCTICA REGULAR DE EJERCICIO FÍSICO Y DEPORTE EN EL PACIENTE HEMOFÍLICO

Los beneficios de la práctica regular de ejercicio físico y deporte por parte del paciente hemofílico son múltiples y abarcan desde aspectos de tipo físico y psicosocial, así como otros directamente relacionados con la clínica que este tipo de pacientes presenta a nivel musculoesquelético[5, 6, 7, 8].

Entre los beneficios físicos podemos destacar la mejora de cualidades físicas como la fuerza, el equilibrio y la capacidad cardiorrespiratoria, así como la reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Este aspecto es importante teniendo en cuenta la alta incidencia de este tipo de enfermedades en la tercera edad y el incremento de la esperanza de vida en la población hemofílica que, en países desarrollados hoy en día, se acerca a la de la población general.

Entre los psicosociales se encuentran la mejora de la autoestima y la socialización, y con ello un incremento de la calidad de vida.

Por último, en relación con la clínica hemorrágica y sus secuelas, el ejercicio puede disminuir la frecuencia de los sangrados, las contracturas articulares y la pérdida de la densidad mineral ósea.

RECOMENDACIONES SOBRE LA PRÁCTICA DE EJERCICIO FÍSICO Y DEPORTE EN LA POBLACIÓN HEMOFÍLICA

Los requisitos esenciales para la práctica segura de ejercicio físico o deporte por parte del paciente hemofílico son[9]:

- Un nivel de factor VIII o IX de coagulación por encima del 15%. Este nivel es suficiente para prevenir hemorragias.
- Practicar actividades deportivas como hobby o deporte de ocio con entrenamientos regulares realizados sin causar fatiga; dos o tres veces por semana, no más de una hora por sesión.
- Cumplir los siguientes principios de entrenamiento básicos:
  - Realizar una rutina de calentamiento antes de comenzar cualquier actividad deportiva.
  - Realizar una rutina de vuelta a la calma para finalizar la sesión; incluir ejercicios de estiramiento de los músculos trabajados.

- No ir nunca más allá del límite físico o hasta el punto de agotamiento. Realizar muchos descansos para reducir automáticamente el riesgo de lesiones y sobreesfuerzo.
- Aprender de forma adecuada la técnica de la disciplina deportiva; se da un mayor riesgo de sangrado entre los principiantes inexpertos en algunos deportes.
- Modificar la actividad deportiva para adaptarse a las condiciones ambientales (clima, terreno, etc.) y al estado de salud físico y mental del paciente en ese momento.

En cuanto a los deportes recomendados para el paciente hemofílico, existen diferentes clasificaciones. Una de ellas los subdivide en deportes de contacto, de contacto mínimo y de no contacto, según el riesgo de contacto o colisión. Ejemplos del primer grupo son el fútbol, el baloncesto, el waterpolo, el balonmano, el hockey, el boxeo y el rugby, mientras que en el segundo grupo encontramos deportes como el kayak, el piragüismo y diversas formas de patinaje. Deportes de no contacto serían la natación, el buceo, el senderismo, el tenis y el bádminton. Otras clasificaciones se basan en la incidencia de lesiones; riesgo alto, medio o bajo. Así, los deportes recomendados para los hemofílicos son generalmente los que se consideran de no contacto y/o con un riesgo bajo de lesión, como la natación (Figura 14.9), el buceo (Figura 14.10), el tenis de mesa, el golf, el ciclismo (Figura 14.11), el kayak, el piragüismo (Figura 14.12), el senderismo (Figura 14.13) y el bádminton[10, 11].

Otros autores catalogan el riesgo en función de la intensidad del ejercicio o deporte, siendo éste más elevado cuanto más intensa es la actividad, por lo que los deportes vigorosos suelen desaconsejarse. No obstante, dado que el riesgo de sangrado es mitigado por la profilaxis, siempre y cuando se mantengan unos niveles adecuados del factor de coagulación deficiente mientras se practica el ejercicio, habría que valorar el riesgo real en cada caso[12, 13].

Así pues, estas clasificaciones se pueden usar como guía, pero pueden ser insuficientes por si solas para determinar la idoneidad o no de un deporte para un paciente hemofílico en un momento determinado. Puede ser necesario realizar un estudio biomecánico del deporte o el ejercicio físico, una prueba de aptitud física (Figura 14.14) o, como mínimo, un análisis ortopédico del paciente, con el fin de ayudar a elegir la fisioterapia preventiva apropiada y posteriormente el deporte. De este modo, un programa de fisioterapia previo podría contrarrestar las deficiencias encontradas, tales como el acortamiento músculotendinoso, la sinovitis o la atrofia muscular. Todo ello, junto con las correspondientes modificaciones y/o ayudas ortopédicas (Figura 14.15), debería preparar al paciente para la práctica del deporte en cuestión, minimizando así el riesgo de lesiones.

Por último, señalar que los programas deportivos organizados deben ser alentados, a diferencia de las actividades no estructuradas, donde el equipo de protección y la vigilancia pueden faltar.

CONCLUSIONES

El paciente hemofílico necesita tratamientos complementarios al farmacológico, basados en la rehabilitación y la fisioterapia, junto con programas de ejercicio físico y deporte, dirigidos a la mejora de su salud musculoesquelética y a la prevención de los sangrados y su recuperación.

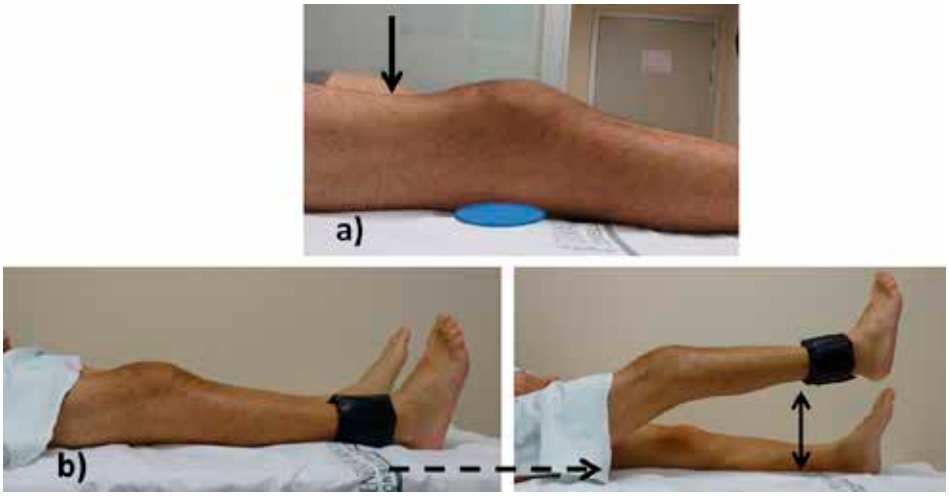


Figura 14.1

Ejercicios de fortalecimiento cuadricipital en fase inicial de rehabilitación con pierna en extensión:
a) Isométrico cuadricipital; **b)** Elevación con la pierna lo más extendida posible, inicialmente sin peso y posteriormente con lastre. Trabajo básico tras hemartros de rodilla o hematoma en muslo.

Figura 14.2

Ejercicios cuadricipitales con flexo-extensión de rodilla:
a) flexo-extensión de rodilla con lastre. Fase intermedia de la rehabilitación, contracción concéntrica; **b)** Trabajo cuadricipital en fase final de la rehabilitación.
Extensión de rodilla contra la resistencia manual del fisioterapeuta, cuya fuerza vence a la del paciente, trabajo excéntrico.

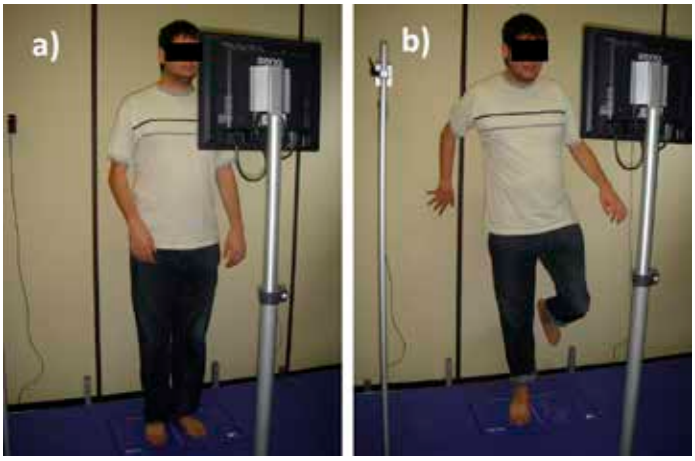


Figura 14.3

Entrenamiento del equilibrio sobre plataforma:

a) Traslación de peso de una pierna a la otra. En la pantalla que tiene delante, el paciente recibe información sobre las presiones que ejerce; **b)** El paciente trata de mantener el equilibrio monopodal. Para aumentar la dificultad se le pide que realice el ejercicio con ojos cerrados.

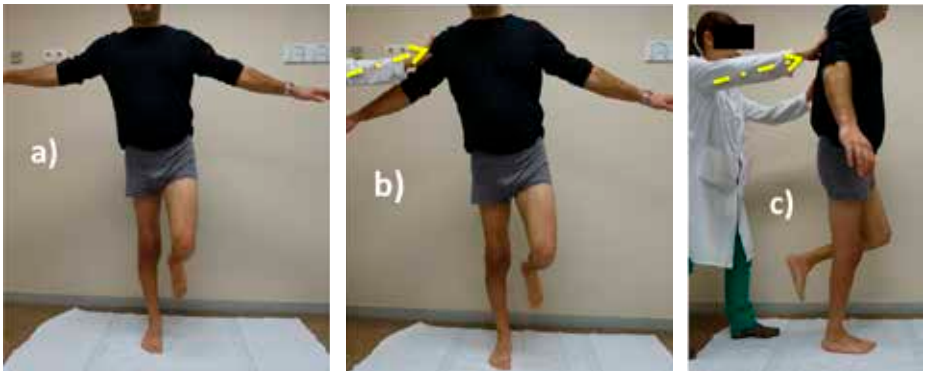


Figura 14.4

Entrenamiento del equilibrio sobre superficie dura:

a) Paciente en equilibrio con apoyo monopodal; **b)** El paciente trata de mantener el equilibrio mientras es desequilibrado lateralmente; **c)** El paciente trata de mantener el equilibrio mientras es empujado en sentido anteroposterior.

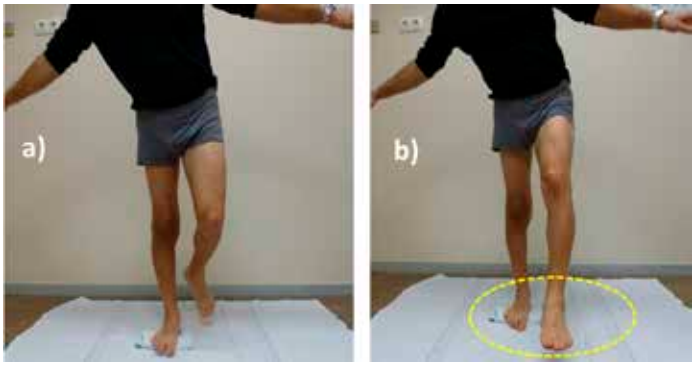


Figura 14.5

Entrenamiento combinado de equilibrio y propiocepción:

a) El paciente trata de mantener el equilibrio monopodal; **b)** Con la pierna libre, el paciente describe formas, como por ejemplo números o letras, primero con los ojos abiertos y posteriormente con los ojos cerrados.

Es recomendable empezar con este tipo de trabajo dentro del agua para reducir el miedo y el riesgo de lesión por caída.

Figura 14.6

Trabajo de equilibrio dentro del agua.

El paciente trata de mantenerse en equilibrio con apoyo monopodal mientras es desequilibrado en diferentes direcciones y sentido. Para incrementar la dificultad deberá realizarlo con los ojos cerrados.

Figura 14.7

Ejercicio de caminar de puntillas y talones.

Objetivo: mantener y/o mejorar los recorridos articulares del tobillo, necesarios para actividades de la vida diaria, como caminar (sin cojear) o subir y bajar escaleras.

El paciente presenta un déficit de movilidad; no puede mantenerse en equilibrio sin compensaciones posturales como una flexión exagerada de tronco.

Figura 14.8

Paciente hemofílico A grave con artropatía de tobillos subiendo y bajando escaleras:

por sí mismo es un ejercicio adecuado para mantener y/o mejorar los recorridos articulares del tobillo (flexión plantar y flexión dorsal).

Figura 14.9
Niño hemofílico A leve practicando un ejercicio de técnica de estilos de natación.

Figura 14.10
Paciente hemofílico B grave practicando buceo.

Figura 14.11
Paciente hemofílico A grave haciendo bicicleta de carreras en estático con rodillo para minimizar el riesgo de caída.

Figura 14.12
Paciente hemofílico A grave practicando piragüismo en mar con aguas tranquilas.

Figura 14.13
Paciente hemofílico A grave realizando senderismo.

Figura 14.14
Paciente hemofílico A grave sometido a una prueba de aptitud física:
valoración del rendimiento motor en base a la distancia recorrida, la frecuencia cardiaca y consumo submáximo de oxígeno.

Figura 14.15
Paciente hemofílico A grave caminando por la nieve con raquetas.
Para proteger su rodilla afecta bajo la ropa lleva una rodillera estabilizadora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wittmeier K, Mulder K. Enhancing lifestyle for individuals with haemophilia through physical activity and exercise: the role of physiotherapy. Haemophilia 2007; 13:31-7.
2. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, Franchini M, Tagliaferri A, Ferretti M et al; Italian Association of Haemophilia Centres (AICE). Health status and quality of life of elderly persons with severe haemophilia born before the advent of modern replacement therapy. J Thromb Haemost 2009; 7:780–6.
3. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, Short L, Jankovic N, De Kleijn P, Flannery T. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. Haemophilia 2010; 16(5):136-45.
4. Pierstorff K, Seuser A, Weinspach S, Laws HJ. Physiotherapy home exercise program for haemophiliacs. Klin Padiatr 2011; 223(3):189-92.
5. von Mackensen S. Quality of life and sports activities in patients with haemophilia. Haemophilia 2007; 13(2):38-43.
6. Mulvany R, Zucker-Levin A, Jeng M, Joyce C, Tuller J, Rose JM et al. Effects of a 6-week, individualized, supervised exercise program for people with bleeding disorders and hemophilic arthritis. Phys Ther 2010; 90(4):509-26.
7. Khawaji M, Astermark J, Akesson K, Berntorp E. Physical activity for prevention of osteoporosis in patients with severe haemophilia on long-term prophylaxis. Haemophilia 2010; 16(3):495-501.
8. Souza JC, Simoes HG, Campbell CS, Pontes FL, Boullosa DA, Prestes J. Haemophilia and exercise. Int J Sports Med 2012; 33(2):83-8.
9. Kurme A, Seuser A. Fit for life. A guide to Fitness, Games, Sports and Dance for people with Haemophilia. 2ª edition. Haumburg: OmniMed Verlag, 2006.
10. Querol F; Pérez-Alenda S; Aznar J.A. Chapter 97. Hemophilia. In Encyclopedia of Exercise Medicine in Health and Disease. Mooren FC & Skinner JS (eds.). Heidelburg: Springer-Verlag, 2012.
11. Schved JF, De Haro M, Drapeau M, Schved M. Scuba diving is possible and safe for patients with haemophilia. Haemophilia 2012; 18(1):75-9.
12. Manco-Johnson MJ. Collision sports and risk of bleeding in children with hemophilia. JAMA 2012; 308(14):1480-1.
13. Broderick CR, Herbert RD, Latimer J, Barnes C, Curtin JA, Mathieu E, et al. Association between physical activity and risk of bleeding in children with hemophilia. JAMA 2012; 308(14):1452-9.

Bloque 6

Coagulopatias: situaciones específicas

CAPÍTULO **15**

MANEJO DEL NEONATO

María Teresa Álvarez Román, Mónica Martín Salces y Víctor Jiménez Yuste

- Introducción
- Seguimiento del embarazo
- Determinación de sexo fetal
- Vía del parto
- Monitorizaciones fetales durante el parto
- Diagnóstico de hemofilia en el neonato
- Pruebas metabólicas
- Administración de vitamina K
- Vacunación
- Técnicas de imagen para detección de sangrado
- Administración de concentrados de factor
- Manejo de neonatos que puedan ser portadoras de la enfermedad
- Figuras
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

La incidencia exacta de sangrado en los pacientes con hemofilia durante el período neonatal no está bien establecida, pero se cree que puede estar en torno a un 20-44%, siendo la mayoría de los casos de origen iatrogénico[1] (Figuras 15.1 y 15.2). La hemorragia intracraneal (HIC) aparece en un 3.5-4% de los neonatos con dicha coagulopatía y puede ser mayor si tenemos en cuenta las que cursan de manera asintomática[2,1].

Con el objeto de evitar complicaciones hemorrágicas en estos pacientes, se deberían elaborar protocolos por equipos multidisciplinares formados por todos los profesionales implicados en su manejo, como obstetras, neonatólogos y hematólogos[3,4].

En este capítulo revisaremos el manejo perinatal de los pacientes con hemofilia.

SEGUIMIENTO DEL EMBARAZO

Si la gestante tiene antecedentes familiares de hemofilia, el seguimiento del embarazo y la planificación del parto deben realizarse en un centro de tratamiento de hemofilia (CTH) que tenga la suficiente experiencia en el manejo de estas situaciones (Figuras 15.3 y 15.4). Este CTH debe tener un laboratorio que permita la dosificación del factor deficitario durante la gestación, así como la monitorización del tratamiento sustitutivo administrado a la portadora, en caso de tener que realizársele algún procedimiento invasivo. El laboratorio debe tener posibilidad de realizar test de screening de coagulación 24 horas así como dosificación del factor deficitario (Figura 15.5).

DETERMINACIÓN DE SEXO FETAL

Se debería conocer el sexo fetal antes del parto con la idea de planificarlo correctamente y evitar así las complicaciones que pudieran producirse.

Las técnicas que detectan DNA fetal en sangre materna (concretamente secuencias específicas del cromosoma Y libre, SRY o DYS14), permiten conocer el sexo fetal con una alta sensibilidad y especificidad a partir de la 7ª semana de gestación[5,6] (Figura 15.6). Si el feto es varón se debe descartar la enfermedad realizando una biopsia de la vellosidad corial (Figuras desde la 15.7 hasta la 15.16). Con esta última técnica se consigue un diagnóstico más precoz, siendo en la actualidad la técnica de elección, ya que permite, mediante cultivo celular, determinar el cariotipo y, con ello, el sexo del feto, la exclusión de cromosomopatías, y el estudio de la mutación bien mediante análisis directo o indirecto, por medio de la detección de polimorfismos. La técnica no está totalmente exenta de riesgo para el feto (0,5-1% riesgo de aborto) o de sangrado para la madre (si los niveles de factor son inferiores al 50% deben administrarse concentrados del factor deficitario antes de realizar la BVC). Si las técnicas anteriores no están disponibles, se puede determinar el sexo fetal bien con una ecografía entre la 18-20 semana o mediante amniocentesis durante el tercer trimestre de la gestación para planificar adecuadamente el parto si se trata de un feto varón.

VÍA DEL PARTO

Actualmente se sabe que la vía del parto influye en el riesgo de desarrollar una hemorragia cerebral incluso en fetos sin trastornos de la coagulación[7]. Varios estudios han demostrado que el riesgo es mayor en los partos instrumentales en los que se utilizan fórceps o ventosa en el

momento del expulsivo[8] (Figuras 15.17,15.18, 15.19 y 15.20). Una incidencia menor, aunque cercana a la anterior, se produce en las cesáreas realizadas tras un trabajo de parto prolongado[9].

MONITORIZACIONES FETALES DURANTE EL PARTO

Se deben evitar las monitorizaciones internas fetales durante el parto pues se asocian a un mayor número de hemorragias[3] (Figuras 15.21, 15.22, 15.23 y 15.24).

DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA EN EL NEONATO

Para determinar la existencia o no de la enfermedad en el neonato, suele ser suficiente una determinación del factor deficitario en sangre de cordón umbilical, asegurándonos de que no haya contaminación con sangre materna que pudiera falsear los resultados (Figura 15.25). De este modo evitamos realizar una venopunción en un neonato que pudiera tener una coagulopatía.

En los casos en los que no se pueda realizar o se dude de la fiabilidad de los resultados, se obtendrá una muestra del neonato por venopunción seguida de compresión manual durante al menos 15 minutos (Figuras 15.26 y 15.27). En pacientes con hemofilia B puede ser necesario repetir la determinación del factor deficitario debido a que sus niveles están por debajo de los valores normales hasta el sexto mes de vida[3,10]

Una vez que el paciente ha sido diagnosticado de hemofilia debe ser referido lo antes posible a un CTH con el fin de que se haga un correcto seguimiento por parte de especialistas en el cuidado de este tipo de pacientes. Asimismo, se deberá dar información a los padres para detectar precozmente eventuales sangrados una vez que haya recibido el alta hospitalaria. Puede ser conveniente entregar a los padres una dosis de concentrado de factor para una primera administración en su domicilio en caso de sangrado.

PRUEBAS METABÓLICAS

Estas pruebas se realizan a todos los recién nacidos mediante una pequeña incisión en el talón para la detección precoz de algunas enfermedades endocrino metabólicas congénitas (Figuras 15.28, 15.29 y 15.30). En los pacientes con sospecha de hemofilia se deberá retrasar su realización hasta confirmar o no el diagnóstico, en cuyo caso, la prueba se realizará mediante venopunción seguida de compresión manual durante al menos 15 minutos (Figuras 15.31, 15.32, 15.33 y 15.34).

ADMINISTRACIÓN DE VITAMINA K

En los neonatos se administra vitamina K por vía intramuscular para prevenir la enfermedad hemorrágica del recién nacido. La Asociación Española de Pediatría recomienda administrarla por vía intravenosa a través de los vasos umbilicales a los pacientes con diátesis hemorrágicas, dadas las complicaciones hemorrágicas asociadas a las inyecciones intramusculares en estos pacientes[11] (Figura 15.35). Otra posibilidad es administrarla por vía oral, utilizando una dosis de carga de 1 mg seguida de 25 µg durante varios días[3,12-13].

VACUNACIÓN

En los pacientes con hemofilia no se deben administrar vacunas por vía intramuscular, pues el riesgo de sangrado es mayor si se utiliza esta vía. La gran mayoría de las vacunas disponibles en la actualidad, incluso aquellas que se administran por vía intramuscular, se pueden administrar también por vía subcutánea, siendo ésta la vía recomendada en estos pacientes[14]. Una vez administrada, se debe comprimir la zona de punción durante cinco minutos (Figuras 15.36, 15.37 y 15.38). Aunque en la mayoría de los casos se consigue una respuesta inmune adecuada, es posible que no se alcance el mismo grado de protección cuando una vacuna intramuscular se administra por vía subcutánea. Por este motivo, puede ser necesario efectuar controles y revacunar en caso necesario[14,15]

También se debe evitar en estos pacientes la administración de vacunas junto con concentrados de factor con el fin de minimizar en lo posible las denominadas "señales de peligro" en el momento de la exposición al factor (aquellos elementos que pudieran estimular el sistema inmune y, por lo tanto, la posibilidad de que se generen anticuerpos inhibidores). Por este motivo, no se recomienda la administración de vacunas en el mismo día que el factor, fundamentalmente durante las primeras exposiciones[16]

TÉCNICAS DE IMAGEN PARA DETECCIÓN DE SANGRADO

Se recomienda realizar una ecografía cerebral en las primeras 24-48 horas de vida al paciente con hemofilia grave para descartar sangrados intracraneales subclínicos (Figura 15.39). Si bien la ecografía es la técnica recomendada por ser sencilla y fácil de realizar, hay que tener en cuenta que no es la técnica de imagen más sensible para detectar sangrados en fosa posterior ni hemorragias subdurales, siendo éstas últimas el sangrado más frecuente en este grupo de edad[3].

En neonatos con síntomas de HIC o con hemorragia extracraneal (HEC) documentada se deberán realizar otras técnicas como la tomografía axial computerizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RM), incluso aunque la ecografía cerebral haya sido normal[12].

Es recomendable asimismo realizar también una ecografía abdominal para descartar sangrado intraabdominal (Figura 15.40).

ADMINISTRACIÓN DE CONCENTRADOS DE FACTOR

No se recomienda la administración profiláctica de factor en los neonatos con hemofilia. Aunque en alguna ocasión se ha argumentado que la profilaxis podría reducir la incidencia de HIC y otros procesos hemorrágicos, no parece que los beneficios de esta medida superen los riesgos de la administración de factor a edades tan tempranas. Solamente algunos autores la han recomendado en partos traumáticos (parto instrumental o prolongado) o en recién nacidos pretérmino[3,12].

En caso de hemorragia documentada, el tratamiento con concentrados de FVIII ó FIX recombinante es el tratamiento de elección para estos pacientes y deben ser administrados lo antes posible (Figura 15.41). Durante este tratamiento se deben monitorizar estrechamente los niveles del factor deficitario alcanzados en plasma para ajustar correctamente la dosis del factor a administrar. Hay que tener en cuenta que los neonatos tienen una farmacocinética diferente del factor administrado, con una menor recuperación y un mayor aclaramiento, por lo que pueden requerir dosis mayores[3].

Aunque la DDAVP se ha mostrado útil en pacientes diagnosticados de hemofilia A leve, no se debe administrar en neonatos, pues la hiponatremia que produce aumenta el riesgo de convulsiones.

MANEJO DE NEONATOS QUE PUEDAN SER PORTADORAS DE LA ENFERMEDAD

En estos casos y debido al bajo riesgo de sangrado se deben manejar con el protocolo habitual sin precauciones especiales para evitar el sangrado.

Figuras 15.1 y 15.2

Hematomas iatrogénicos.

En estas dos figuras, se aprecian hematomas iatrogénicos producidos por diferentes procedimientos invasivos realizados durante el período neonatal

Figuras 15.3 y 15.4

Seguimiento del embarazo y parto.

El seguimiento del embarazo y el parto de las portadoras de hemofilia deben realizarse en un Centro de Tratamiento de Hemofilia (CTH) donde se pueda llevar a cabo una correcta evaluación y un tratamiento adecuado.

Figura 15.5

Laboratorio del CTH.

El Centro debe tener un laboratorio que disponga de técnicas bien estandarizadas para el diagnóstico y seguimiento tanto de la portadora como del neonato afecto de la enfermedad.

Figura 15.6

Determinación del sexo fetal en sangre periférica.

La determinación del sexo fetal en sangre periférica mediante detección de secuencias específicas de DNA fetal debería ser la técnica de elección, ya que con ella se pueden evitar otros métodos más invasivos.

Figuras 15.7 y 15.8

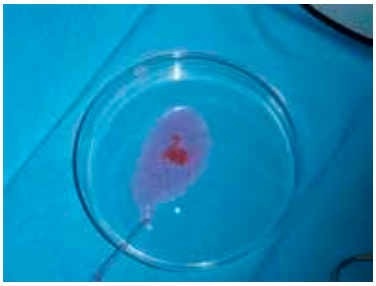
Determinación del sexo fetal mediante biopsia de vellosidad corial (BVC). Secuencia de obtención de DNA fetal.

En estas dos imágenes podemos observar la secuencia para la obtención de DNA fetal mediante BVC. La técnica se realiza bajo control ecográfico entre las 10-12 semanas de gestación. La vía de abordaje puede ser abdominal o transcervical, según la localización de la placenta. En este caso el abordaje se realizó por vía transcervical.

Figura 15.9

Determinación del sexo fetal mediante biopsia de vellosidad corial (BVC). Medio de cultivo celular.

Una vez extraída la muestra se introduce en tubos de 15 mL estériles que contienen como medio de cultivo, RPMI (*Roswell Park Memorial Institute,* medio celular usado para cultivos de células humanas o de tejidos aislados), además de estreptomicina al 1% y heparina al 1%.



Figuras 15.10, 15.11 y 15.12

Determinación del sexo fetal mediante biopsia de vellosidad corial (BVC). Preparación de la vellosidad.

Se extrae la vellosidad de los tubos con RPMI con ayuda de una pipeta y se coloca en una placa de Petri.

Figuras 15.13 y 15.14

Determinación del sexo fetal mediante biopsia de vellosidad corial (BVC). Purificación de la muestra.

Ayudados de un microscopio o de una lupa de aumento se eliminan los restos de tejido materno que pudieran contaminar la muestra.

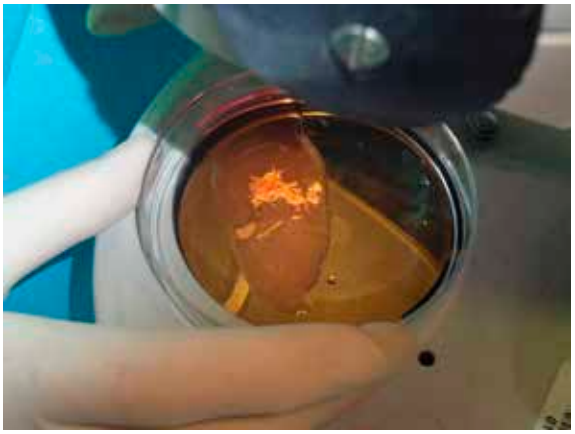


Figura 15.15

Determinación del sexo fetal mediante biopsia de vellosidad corial (BVC) Vellosidad corial sin contaminación materna.

Una vez que la vellosidad sólo contiene tejido fetal, tal y como se observa en esta figura, se vuelve a introducir en un tubo limpio con RPMI, estreptomicina y heparina. En el laboratorio se añadirá primero Buffer RL y después Buffer AL pipeteando arriba y abajo para lisar las células.

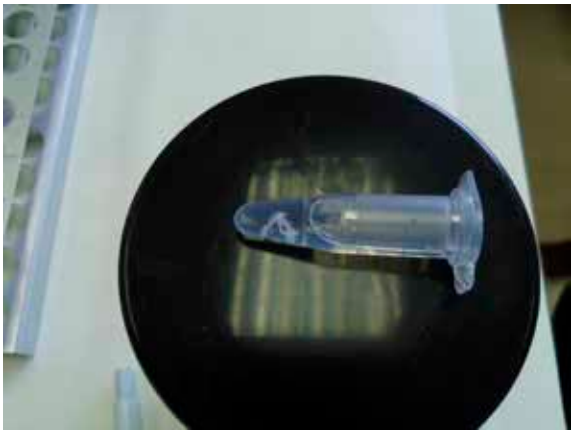


Figura 15.16

Determinación del sexo fetal mediante biopsia de vellosidad corial (BVC). Hebras de DNA fetal.

En la imagen se pueden observar el DNA fetal tras añadir isopropanol y lavarlo con etanol al 70%. Posteriormente se realizarán técnicas de PCR tanto para determinación de sexo fetal (con marcador Y y SRY) como para comprobar que no hay contaminación con tejido materno (técnicas de quimerismo con amilogenina que compara el perfil alélico del feto con el de la madre). Posteriormente se realiza el estudio para buscar la mutación responsable de la enfermedad amplificando solamente el exón donde tiene la mutación la madre.

Figuras 15.17, 15.18 y 15.19

Hematoma subgaleal por parto instrumental con fórceps.

En estas figuras podemos observar un hematoma subgaleal producido en un varón hemofílico tras un parto instrumental con fórceps, que le causó un shock hipovolémico.

Figura 15.20

Cefalohematoma en paciente hemofílico.

Se aprecia cefalohematoma en región parietal derecha en varón hemofílico tras parto prolongado.

Figura 15.21

Microtomas.

La monitorización fetal intraparto mediante microtomas en cuero cabelludo, es una técnica útil para obtener información relacionada con la oxigenación fetal en recién nacidos sanos. En neonatos con coagulopatías congénitas se pueden ocasionar sangrados importantes si se utilizan estas técnicas.

Figuras 15.22 y 15.23

Transductores fetales.

Recién nacido con hemofilia con lesiones hemorrágicas producidas por la monitorización intrauterina de la frecuencia cardíaca fetal durante el parto

Figura 15.24

Monitorización fetal.

Esta imagen corresponde a un recién nacido sin antecedentes familiares de diátesis hemorrágicas que fue derivado de otro centro por hemorragia subgaleal tras parto instrumental con shock hipovolémico que requirió soporte hemodinámico. El paciente fue posteriormente diagnosticado de hemofilia A grave.

Figura 15.25

Diagnóstico de hemofilia en el neonato. Sangre de cordón

Para el diagnóstico de hemofilia en el neonato se debe obtener una muestra de la sangre del cordón umbilical en el momento del nacimiento.

Figura 15.26

Diagnóstico de hemofilia en el neonato. Venopunción.

En caso de no poder obtenerse la muestra de sangre de cordón, se deberá hacer por venopuncion, siendo el acceso epicraneal muy adecuado para estos pacientes.

Figura 15.27

Diagnóstico de hemofilia en el neonato. Hematoma tras venopunción.

En esta imagen se aprecia un hematoma causado por una venopunción realizada en la flexura del codo en un paciente con hemofilia.

Figuras 15.28 y 15.29

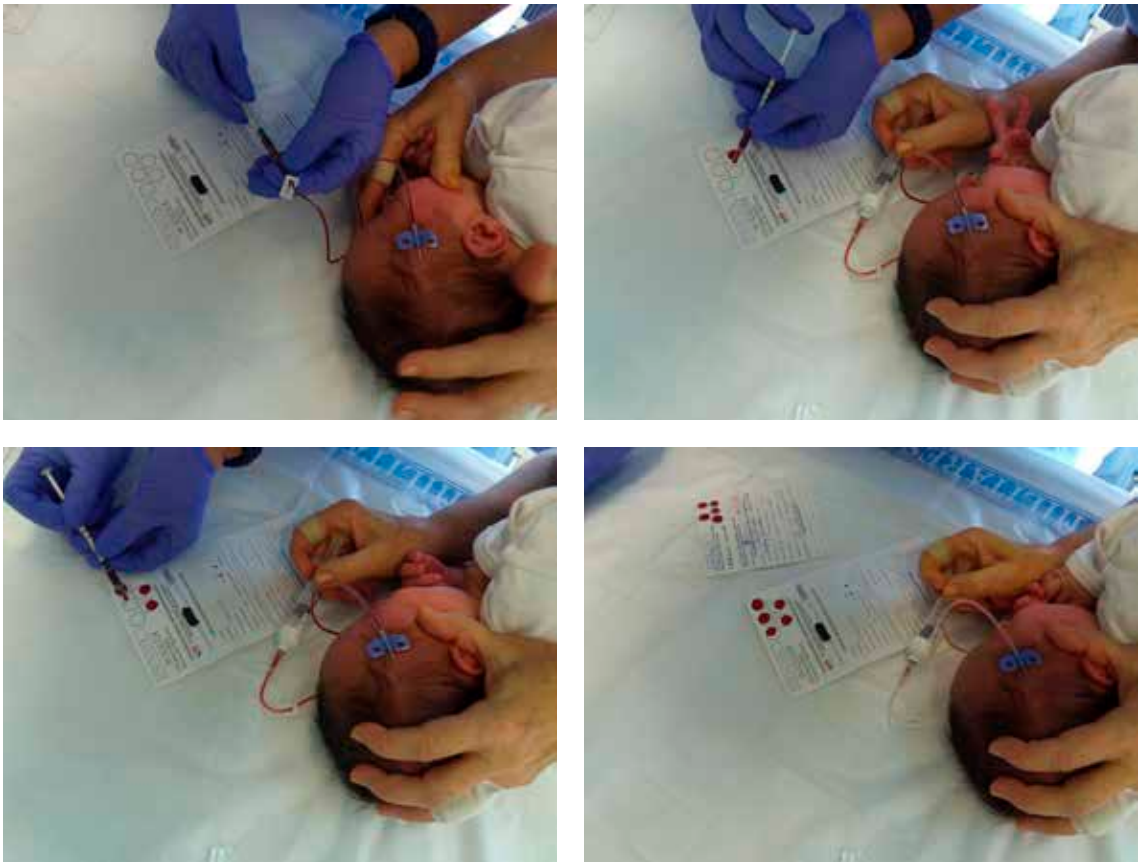
Pruebas metabólicas en el niño sano. Prueba del talón.

En estas figuras podemos observar el procedimiento para la realización de las pruebas metabólicas en un niño sano. Está técnica no está indicada en pacientes con hemofilia por el riesgo de sangrado.

Figura 15.30

Pruebas metabólicas. Hematoma en el talón.

En la imagen se aprecia un hematoma de un recién nacido tras la realización de la prueba del talón para despistaje de enfermedades endocrino-metabólicas. La aparición del hematoma hizo sospechar la presencia de una diátesis hemorrágica, diagnosticándose de hemofilia grave.



Figuras 15.31, 15.32, 15.33 y 15.34

Pruebas metabólicas en el paciente con hemofilia.

La secuencia anterior muestra la forma en la que se deben realizar las pruebas metabólicas en el paciente con diátesis hemorrágica. Se deberán hacer mediante venopunción, en este caso a nivel epicraneal.

Figura 15.35

Administración de vitamina K por vía umbilical.

La Asociación Española de Pediatría recomienda la administración intravenosa de la vitamina K por vía umbilical.

Figura 15.36

Vacunación en el niño con hemofilia.

La administración de las vacunas en los pacientes con hemofilia debe realizarse por vía subcutánea en la región deltoidea.

Figura 15.37

Vacunación en el niño con hemofilia.

Tras la vacunación por vía subcutánea, se debe comprimir la zona durante cinco minutos con el fin de evitar la aparición de hematomas.

Figura 15.38

Complicaciones hemorrágicas de la vacunación en el niño con hemofilia.

En la figura se aprecia un hematoma en la región deltoidea causado por la administración de una vacuna por vía subcutánea en un paciente con hemofilia.

Figuras 15.39 y 15.40

Ecografías abdominal y cerebral.

Como parte de las técnicas de screening para la detección del sangrado en recién nacidos con diátesis hemorrágica se deben realizar una ecografía abdominal y una cerebral que, en este caso, son normales.

Figura 15.41

Administración del factor.

No se recomienda la administración profiláctica de factor en el momento del parto, aunque sí estaría indicado en caso de que se produzca un sangrado. Una vía muy apropiada para esta edad es la epicraneal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kenet G et al. Bleeding disorders in neonates. Haemophilia 2010; 16 Suppl 5: 168-75.
2. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. Br J Haematol 2008; 140(4):378-84.
3. Chalmers E et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. Br J Haematol 2011;154(2):208-15.
4. Lee CA. et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. Haemophilia 2006; 12(4):301-36.
5. Bustamante-Aragones A et al. Foetal sex determination in maternal blood from the seventh week of gestation and its role in diagnosing haemophilia in the foetuses of female carriers. Haemophilia 2008; 14(3):593-8.
6. Mortarino M et al. Non-invasive tool for foetal sex determination in early gestational age. Haemophilia 2011; 17(6):952-6.
7. Towner D et al. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. N Engl J Med 1999; 341(23):1709-14.
8. Richards M. et al. Neonatal bleeding in haemophilia: a European cohort study. Br J Haematol 2012; 156(3): 374-82.
9. James A.H, Hoots K. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is caesarean delivery. Haemophilia 2010; 16(3): 420-4.
10. Andrew M. Modified bleeding time in the infant. Am J Hematol 1989; 30(3): 190-1.
11. Guzmán Cabañas JM, Gómez Guzmán E, Martínez Jiménez MD et al. Trastornos de la coagulación en el recién nacido. Asociación Española de Pediatría. www.aeped.es/protocolos/
12. Huq FY,. Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. Haemophilia 2011; 17(1): 20-30.
13. Cornelissen M et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. Eur J Pediatr 1997; 156(2): 126-30.
14. Makris M, Conlon CP, Watson HG. Immunization of patients with bleeding disorders. Haemophilia, 2003; 9(5): 541-6.
15. Roznovsky L et al. [Hepatitis B immunization of patients with inherited bleeding disorders: personal experiences]. Klin Mikrobiol Infekc Lek 2010; 16(4): 145-7.
16. Kurnik K et al. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. Haemophilia 2010; 16(2): 256-62.

CAPÍTULO **16**

MUJER

Mariana Canaro Hirnyk

- Introducción
- Menorragia y enfermedad de von Willebrand
- Menorragia en portadoras de hemofilia
- Embarazo y parto en portadoras de hemofilia
- Embarazo y parto en enfermedad de von Willebrand
- Figuras
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN

En las mujeres, la menstruación y el parto son desafíos hemostáticos importantes que las pone en riesgo de complicaciones hemorrágicas a lo largo de toda su vida reproductiva.[1].

Las coagulopatías congénitas en las mujeres, se presentan principalmente con clínica de sangrado ginecológica y obstétrica, como la menorragia y el sangrado posparto. Requieren atención individualizada y especializada antes, durante el embarazo, el parto y en el postparto.

Las mujeres con Enfermedad de Von Willebrand (EvW) presentan menorragia en un 78 a 93%,[2] y puede constituir una causa de discapacidad significativa, ya que tiene un impacto negativo en la calidad de vida a nivel personal, profesional, social y familiar[3].

MENORRAGIA Y ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND (EvW)

La menorragia se define por la existencia de un sangrado menstrual abundante en varios ciclos ovulatorios consecutivos con un volumen de sangrado objetivo > 80 ml o de más de siete días de duración[4]. El 30% de las mujeres presentan menstruaciones con sangrado abundante y el 5% consulta al ginecólogo, motivo de consulta más común en los Servicios de Ginecología[5]. Es la causa más frecuente de anemia ferropénica en mujeres fértiles, y principal motivo de indicación de histerectomías[6].

La cuantificación objetiva del volumen de sangrado menstrual, se realiza por el método de la hematina alcalina[4], sólo utilizado en estudios clínicos por tratarse de una técnica cara y laboriosa. En la práctica clínica el cálculo del sangrado es subjetivo, basándonos en el relato de las pacientes y en un método "semiobjetivo", denominado "método de registro pictórico o PBAC" de Higham (Figura 16.1). Se trata de un sistema de puntos basado en las compresas y los tampones utilizados. Cuando se alcanzan más de 100 puntos, tiene una sensibilidad del 86% y una especificidad del 89% para el diagnóstico de menorragia[7]. También pueden ser indicativos de menorragia, recambiar las compresas o tampones cada hora, presentar sangrado en la ropa de cama, nivel de ferritina bajo y anemia[8].

Hay una gran variación intraindividual en la estimación del sangrado, por lo que es necesario repetir varias veces las mediciones en cada paciente[9].

Tabla 16.1. ***Score*** **registro pictórico de sangrado**

Estimación semiobjetiva del sangrado menstrual (Tomada de Higham y cols.)	
Puntos	
1	Por cada tampón vaginal ligeramente manchado
5	Por cada tampón vaginal moderadamente manchado
10	Por cada tampón vaginal completamente empapado
1	Por cada compresa ligeramente coloreada
5	Por cada compresa moderadamente manchada
20	Por cada compresa completamente empapada
1	Por un pequeño coágulo
5	Por un gran coágulo

Etiologia

Es importante determinar la causa de menorragia, ya que el 80% de las mujeres tratadas no presentan alteraciones anatómicas perceptibles y en el 50% que van a histerectomía como tratamiento de menorragia, no se identifica la causa subyacente[10]. Las causas pueden ser locales, sistémicas o iatrógénicas, (Tabla 16.2). A menudo pueden solaparse complicando el diagnóstico.

Tabla 16.2. Causas menorragia

Locales	Sistémicas	Iatrogénicas
Leiomiomas	Coagulopatías congénitas	Dispositivos intrauterinos
Adenomas	Hipotiroidismo	Tratamiento anticoagulante
Pólipos endometriales	Alteraciones hepáticas	AINES
Idiopática		

La EvW, es la coagulopatía congénita más frecuente en mujeres con menorragia, con una prevalencia estimada del 13-20%[1,2] y es más común en mujeres de raza blanca que las de raza negra 16% vs 1,4%[5]. También se observa en mujeres portadoras de hemofilia A y B, déficit de factores como el V, VII, XI, II, y trombocitopatías (Tabla 16.3)[11,12].

Tabla 16.3. Coagulopatías congénitas y menorragia

Coagulopatías congénitas asociadas a menorragia
Enfermedad de von Willebrand
Déficit de factores: • Factor II • Factor V • Factor VII • Factor X • Factor XI • Factor XIII
Portadoras de Hemofilia A
Portadoras de hemofilia B
Trombocitopatías

Diagnóstico

Si se confirma la presencia de menorragia, es muy importante recabar en la historia de sangrado, personal y familiar y realizar pruebas de laboratorio (Figura 16.2). La frecuencia de los sangrados en la EvW es mayor que en pacientes con menorragias por otras causas. El 65% de las mujeres con EvW presentan menorragia desde la menarca contra sólo el 9% de mujeres que no presentan coagulopatía. (1 Kadir RA, Lancet 1998). Pueden presentar además historia de sangrados cutáneos, post-extracción dental, epistaxis, sangrado post-parto o postquirúrgico.

Si la historia de sangrado es positiva, hay que realizar pruebas de laboratorio para determinar si existe una alteración de la coagulación. El hemograma y el nivel de ferritina nos permiten comprobar el recuento de plaquetas y el grado de anemia que presenta la paciente. Si las pruebas básicas de coagulación, tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y fibrinógeno son normales, realizar la determinación de Factor VW:Ag, FVW actividad, nivel de factor VIII y grupo ABO, ya que las pacientes con grupo "0" tienen un 25% menos de FVW, y puede ser útil si el nivel de FVW es bajo. Si los valores obtenidos son en el límite inferior normal o anormal, repetir la muestra los días 1-4 del ciclo menstrual para un resultado más exacto[3].

Si todos las pruebas anteriores son normales y la evaluación ginecológica es normal, realizar estudio de agregación plaquetaria, ya que se ha evidenciado una incidencia 4 veces mayor de alteraciones en la agregación en pacientes con menorragia[13].

Tratamiento

En el manejo terapéutico de las pacientes con EvW, es importante el trabajo conjunto del hematólogo y el ginecólogo.

El tratamiento se debe iniciar el primer día de la regla y debe ser individualizado de acuerdo a: tipo de EvW, la edad de la paciente, si desea tener hijos, y preferencias según la eficacia y efectos secundarios de los tratamientos disponibles[8].

Las opciones terapéuticas incluyen: *tratamiento médico* (Antifibrinolíticos, DDAVP intranasal, anticonceptivos orales, colocación de un DIU y admistración de Factor VW/FVIII) y *tratamiento quirúrgico* (ablación endometrial y la histerectomía).

En EvW tipo 1 leve o moderada, los agentes hemostáticos y la terapia hormonal son la terapia de elección, pero en pacientes con EvW tipo 1 grave, tipo 2 y tipo3 el tratamiento electivo son los concentrados de factores. (Figura 16.4).

La administración de AINES está contraindicada en estas pacientes[8,9]. Muchas veces es necesaria la combinación de tratamientos para tratar la menorragia.

MENORRAGIA EN PORTADORAS DE HEMOFILIA

Las mujeres portadoras que presentan un nivel bajo de factor, pueden ser consideradas como "hemofilia leve", presentan un aumento del riesgo de sangrado, dos veces superior en las extracciones dentales y tres veces superior en cirugías[14]. Pueden presentar menorragia con una incidencia mayor que en pacientes no portadoras 57% vs 29%. Frecuentemente se inicia en la menarca[11].

El tratamiento es similar a la EvW, añadiendo en los casos de mayor sangrado la administración de concentrados de factor VIII o IX. (Figura 16.3)

EMBARAZO Y PARTO EN PORTADORAS DE HEMOFILIA (Tabla 16.4)

En portadoras de hemofilia A, el nivel de Factor VIII sube durante el embarazo, llegando a niveles normales a término en la mayoría, pero en las que presentan deficiencia grave continúa bajo. En las portadoras de hemofilia B, el factor IX no aumenta y requieren tratamiento[15].

Es muy importante el trabajo coordinado del hematólogo, el obstetra y el anestesista en la atención del parto de estas pacientes. Si la paciente tiene un feto afecto o se desconoce si lo es, planificar el parto y realizarlo con profesionales expertos[3].

Antes del parto

Se recomienda determinar el nivel de factor VIII y IX al inicio, en la semana 28 y 34 del embarazo, sobretodo en pacientes con bajo nivel de factor. La última determinación es importante para planificar el parto, por la posibilidad de realizar tratamiento profiláctico para disminuir el riesgo de sangrado[3].

No se recomienda la utilización de DDAVP durante el embarazo, puede ser utilizado en el parto y postparto inmediato[3].

Si hubiera necesidad de tratamiento sustitutivo se recomienda la administración de factor VIII o IX recombinante, para evitar el riesgo de infecciones transmitidas por derivados plasmáticos[3].

Trabajo de parto y parto

La elección del tipo de parto vaginal o cesárea, es controvertida y debe realizarse en forma individualizada[15].

Evitar el parto inducido, ya que suelen ser prolongados y con mayor riesgo. Si el parto es vaginal, evitar la utilización de instrumental como fórceps, ventosas o espátulas en fetos afectos o que desconocemos su status, por el riesgo de producir hematomas o cefalohematoma, con riesgo elevado de hemorragia intracraneal[9]. La cesárea programada suele ser menos traumática para el feto y la madre en algunas circunstancias[16].

Al inicio del trabajo de parto, realizar dosificación de factores, si el nivel es < 50 UI/dl, administrar tratamiento profiláctico con factor recombinante[15].

La anestesia epidural no está contraindicada si el nivel de factor es > 50 UI/dl. Controlar el nivel de factor antes de retirar el catéter epidural[3].

Posparto y puerperio

Las portadoras con bajos niveles de factor tienen riesgo de hemorragia postparto elevado, debido a que los niveles de factor disminuyen en forma impredecible en el posparto inmediato. Determinar el nivel de factor a diario y mantenerlo por encima de 50 UI/dl durante 3 a 4 días si parto vaginal o 4 a 5 días si cesárea. Utilizar antifibrinolíticos en caso de loquios abundantes[3].

EMBARAZO Y PARTO EN ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

(TABLA 16.4)

Las pacientes con EvW tienen un riesgo aumentado de sangrado durante el parto y el postparto, más acentuado en EvW tipo 1 grave, EvW tipo2 y EvW tipo 3.

En EvW tipo 1 generalmente hay un aumento de factor VIII (FVIII), factor VW antigénico (FVWAg) y actividad (FVWAct). Muchas mujeres alcanzan un nivel normal de FVW en el tercer trimestre. Por lo contrario, las pacientes con FVW Ag > 15 UI/dl de inicio, no llegan en ningún caso a un FVWAg >50 UI/dl. En las pacientes con EvW tipo 3 ocurre algo similar, no hay incremento del FVWAg ni FVIII[17].

Tabla 16.4. Normas para el manejo del embarazo y parto en mujeres portadoras de Hemofilia y enfermedad de von Willebrand (EvW).

Antes del parto
- Atención coordinada: hematólogo, obstetra y anestesista
- Determinar el nivel de factor al inicio, semana 28 y 34.
- Planificar el parto en relación al nivel de factor de la semana 34.
- Si sangrado: No utilizar DDAVP , administrar Factor VIII/VW.

Trabajo de parto y parto
- Al inicio del trabajo de parto realizar hemograma, grupo sanguíneo y nivel de factor (si disponible) o test de coagulación.
- Administrar tratamiento profiláctico si el factor en cuestión es < 50 UI/dl .
- Administrar factor VIII o IX recombinante en las portadoras de hemofilia y concentrado de FVIII/VW plasmático en pacientes con EvW.
- Anestesia epidural si nivel de factor en cuestión es > 50 UI/dl. No se recomienda en EvW tipo2 y tipo 3.
- Si el parto es vaginal, evitar técnicas de monitoreo fetal y la utilización de instrumental en feto afecto o status desconocido.
- Obtener muetras del cordón para estudio de coagulación del feto en portadoras de hemofilia.

Posparto y puerperio
- Determinar diariamente el nivel de factor y mantenerlo por encima de 50 UI/dl durante 3 días en parto vaginal y 5 días en parto por cesárea.
- Antifibrinolíticos si sangrado vaginal abundante.

En la EvW tipo 2, el FVIII y el FVWAg a menudo aumentan, pero sin incremento de la actividad, persistiendo los multímeros anormales. En el subtipo 2B, la trombocitopenia puede agravarse durante el embarazo por el aumento de la síntesis de multímeros[18].

Es muy importante el trabajo coordinado del hematólogo, el obstetra y el anestesista en la atención del parto de estas pacientes[3].

Antes del parto

Debido a la gran variabilidad de la respuesta hemostática del FVW, se recomienda realizar determinaciones al inicio del embarazo, antes de cualquier procedimiento, a las 28 y 34 semanas. Si el FVW disminuye a < 50 UI/dl, considerar tratamiento profiláctico durante el parto[3].

Trabajo de parto y parto

En la mayoría de las pacientes con EvW tipo 1 leve y moderada no es necesario realizar tratamiento. Se realizará tratamiento profiláctico con FVIII/FVW en aquellas pacientes a término con < 50 UI/dl de FVW y en las con EvW tipo 2, especialmente si se realiza cesárea o hay trauma perineal. En todos las pacientes con EvW tipo 3, se debe administrar concentrado de factor, independientemente del tipo de parto[15].

Anestesia epidural sólo en pacientes con EvW tipo 1 con nivel de FVW > 50 UI/dl. No se recomienda en pacientes con EvW tipo 2 y EvW tipo 3[3].

Posparto y puerperio

Se debe evitar la hemorragia postparto. Administrar FactorVIII/FVW a todas las pacientes que presenten FVW Ag, FVWAct o FVIII < de 50 UI/dl durante 3 días luego de parto vaginal o 5 días luego de cesárea. Tener en cuenta el efecto protrombótico de la administración de factor VIII/VW en estas pacientes. Considerar antifibrinolíticos si loquios abundantes[15].

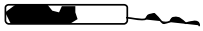
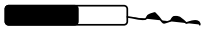
COMPRESAS	***1***	***2***	***3***	***4***	***5***	***6***	***7***	***8***
PRESENCIA COÁGULOS								
TAMPONES	***1***	***2***	***3***	***4***	***5***	***6***	***7***	***8***
								
								
PRESENCIA COÁGULOS								

Figura 16.1
Registro pictórico de sangrado (PBAC)

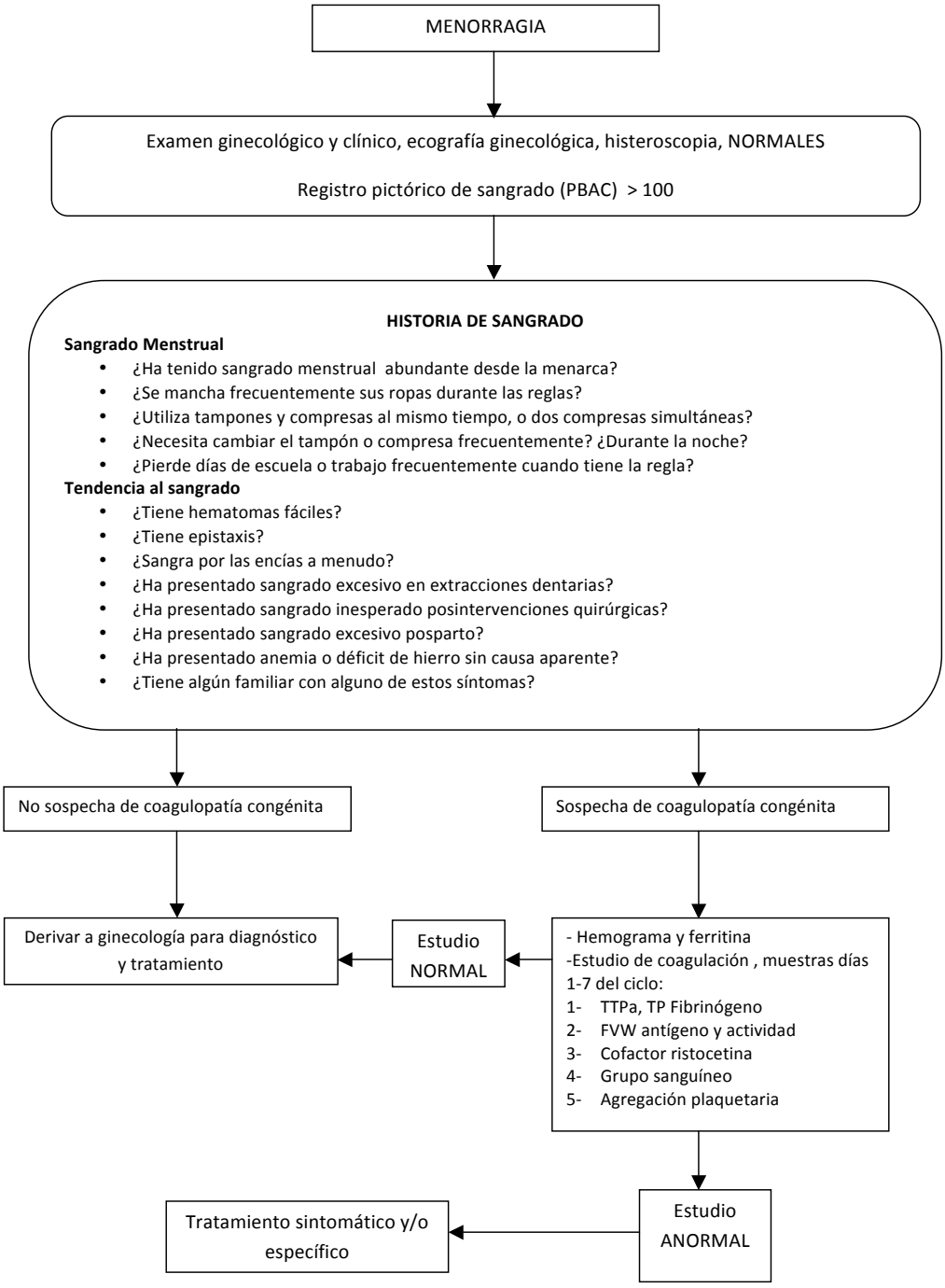
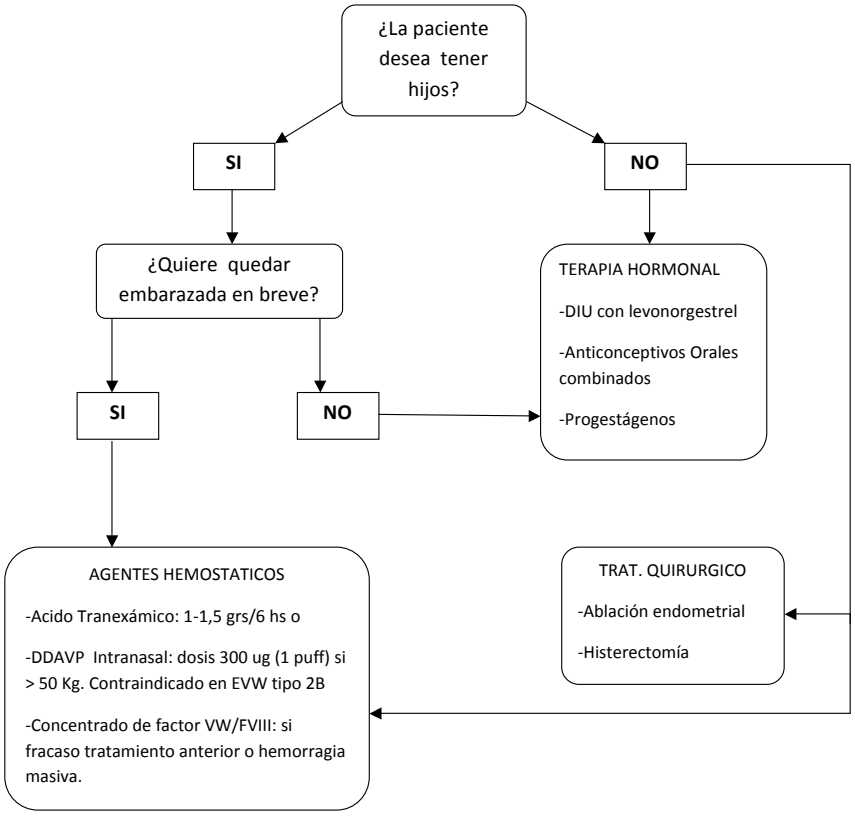

MENORRAGIA
Examen ginecológico y clínico, ecografía ginecológica, histeroscopia, NORMALES
Registro pictórico de sangrado (PBAC) > 100
HISTORIA DE SANGRADO
Sangrado Menstrual
¿Ha tenido sangrado menstrual abundante desde la menarca?
¿Se mancha frecuentemente sus ropas durante las reglas?
¿Utiliza tampones y compresas al mismo tiempo, o dos compresas simultáneas?
¿Necesita cambiar el tampón o compresa frecuentemente? ¿Durante la noche?
¿Pierde días de escuela o trabajo frecuentemente cuando tiene la regla?
Tendencia al sangrado
¿Tiene hematomas fáciles?
¿Tiene epistaxis?
¿Sangra por las encías a menudo?
¿Ha presentado sangrado excesivo en extracciones dentarias?
¿Ha presentado sangrado inesperado posintervenciones quirúrgicas?
¿Ha presentado sangrado excesivo posparto?
¿Ha presentado anemia o déficit de hierro sin causa aparente?
¿Tiene algún familiar con alguno de estos síntomas?
No sospecha de coagulopatía congénita
Sospecha de coagulopatía congénita
Derivar a ginecología para diagnóstico y tratamiento
Estudio NORMAL
- Hemograma y ferritina
-Estudio de coagulación , muestras días 1-7 del ciclo:
1- TTPa, TP Fibrinógeno
2- FVW antígeno y actividad
3- Cofactor ristocetina
4- Grupo sanguíneo
5- Agregación plaquetaria
Tratamiento sintomático y/o específico
Estudio ANORMAL

Figura 16.2

Algoritmo diagnóstico de EvW



Adaptado de James AH, VWD and other bleeding disorders in women. AmJ Gynecol 2009

Figura 16.3

Algoritmo de tratamiento de la menorragia en EvW

BIBLIOGRAFIA

1. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with metrorragia. Lancet 1998; 351: 485-489.
2. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. Willebrand disease in women with menorragia: a systematic review. BJOG 2004; 111: 734-740.
3. Lee CA, Chi C, Pavord SR et al. The obstetric and gynecological management of women with inherited bleeding disorders-review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctor's Organization. Haemophilia 2006; 12:301-36.
4. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss – a population study. Variation at different ages and attemps to define normality. Acta Obstet Gynaecol 1966; 45:320-322.
5. Dilley A, Drews C, Miller C, Miller C et al Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia Obstet Gynaecol 2001; 97: 630-636.
6. Warner P, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M Douglas A, Murray G. Referral for menstrual problems: cross sectional survey of symptoms, reasons for referral, and management. Br Med J 2001; 323: 24-28.
7. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 734-739.
8. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Edlund M, Federici AB, Halimeh S, et al. Von Willebrand disease consensus on diagnosis abd management from an international expert panel. Am J Obstet Gynecol 2009; 201:12-e1-e11.
9. Lee CA, Kadir Rezan A, Kouides Peter A, Inherited Bleeding Disorders in Women, Blackwell Publishing Ltd 2009.
10. Clarke A, Black N, Rowe P, et al. Indications for and outcome of total abdominal hysterectomy for benign disease: a prospective cohort study. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 611-620.
11. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, et al. Assessment of menstrual blood loss and gynecological problems in patients with inherited bleeding disorders. Haemophilia 1999; 5: 40-48.
12. Lukes AS, Kadir RA, Peyvandi F, Kouides P. Fertil Steril 2005; 84:1338-44.
13. Philipp CS, Dilley A, Miller CH et al Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia. J Thromb Haemost 2003; 1:477-484.
14. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Broker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. Blood 2006; 108: 52-56.
15. Chi C, Kadir RA. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 26 (2012) 103-117.
16. James AH, Hoots K. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is caesarean delivery Haemophilia 2010; 16: 420-424.
17. Ramsaboye BH, Davies SV, Dasani H, et al. Obstertric management in von Willebrand's disease: a report of 24 pregnancies and a review of the literturature. Haemophilia 1995; 1: 140-144.
18. Rick ME, Williams SB, Sacher RA, McKeown LP. Thrombocytopenia associated with pregnancy in a patient with type IIB von Willebrand's disease. Blood 1987; 69:186-789.

Bloque 7

Hemofilia adquirida

CAPÍTULO **17**

HEMOFILIA ADQUIRIDA

Maria Eva Mingot Castellano

- Definición y conceptos básicos
- Etiopatogenia
- Cuadro clínico y diagnóstico
- Tratamiento
- Factores pronóstico, morbimortalidad y recaídas
- Figuras
- Bibliografía

DEFINICIÓN Y CONCEPTOS BÁSICOS

Definimos hemofilia adquirida (HA) como una coagulopatía hemorrágica inmune adquirida. Se origina por la presencia en plasma de autoanticuerpos capaces de inhibir la función procoagulante de cualquiera de las proteínas del sistema hemostático. Estos anticuerpos se denominan inhibidores. El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de episodios hemorrágicos anormales en cuantía o localización en pacientes sin antecedentes personales o familiares de coagulopatía. El más frecuente de estos trastornos es el secundario a inhibidores del factor VIII (FVIII). En este capítulo nos centraremos en la hemofilia adquirida secundaria a inhibidores del FVIII.

Se trata de una enfermedad rara, cuya incidencia se se estima en 1,5 casos/millón de habitantes/año[1]. La distribución por edades es típicamente bifásica[2]. Existe un pico de incidencia en sujetos entre los 20 y 30 años, mujeres con HA en el posparto. El segundo pico se sitúa entre los 68 y 80 años, englobando a la mayoría de los pacientes afectos de HA. En este último grupo predomina el sexo masculino.

La mitad de los casos de HA son etiquetados de idiopáticos o espontáneos[1-5]. En la otra mitad, esta coagulopatía se desarrolla en el marco de enfermedades autoinmunes, neoplasias, posparto, patología dérmica y fármacos (Tablas 17.1 y 17.2).

Tabla 17.1. Listado de patología asociada a Hemofilia A Adquirida

Embarazo y posparto

Enfermedades autoinmunes
- Lupus eritematoso sistémico
- Artritis reumatoide
- Esclerosis múltiple
- Arteritis de la temporal
- Síndrome de Sjögren
- Anemia hemolítica autoinmune
- Síndrome de Good-Pasture
- Miastenia gravis
- Enfermedad de Graves
- Hipotiroidismo autoinmune
- Enfermedad intestinal inflamatoria
- Colitis ulcerosa
- PTI

Enfermedades dermatológicas
- Psoriasis
- Penfigo

Enfermedades respiratorias
- Asma
- EPOC

Diabetes

Infección aguda por VHB, VHC y VIH
- Acetaminofeno

Hematológicas
- Enfermedad de Waldenström
- Eritoleucemia
- Leucemia linfática crónica
- Linfoma no Hodgkin
- Mielofibrosis
- Mieloma múltiple
- Síndrome mielodisplásico

Reacción alérgica a fármacos
- Penicilinas y derivados
- Sulfamidas y quinolonas
- Griseofulmina
- Fenitoína
- Cloranfenicol
- Metildopa
- Levodopa
- Interferón alfa
- Interferon pegilado
- Fludarabina
- Vacuna BCG
- Clopidogrel
- Antidepresivos (Tioxantinas, Flupentixol, Flufenazina)
- Hidralacina
- Acetaminofeno

Tumores sólidos
- Próstata
- Pulmón
- Colon
- Páncreas
- Estómago
- Conducto biliar
- Cabeza
- Cuello
- Cérvix
- Mama
- Melanoma
- Riñón

Tabla 17.2. Origen de hemofilia adquirida: distribución porcentual.				
Patología Asociada	**Green & Lechner (1981)[4]**	**Collins (2007)[1]**	**Bitting (2009)[5]**	**EACH2 (2010)[2]**
Idiopática	48	63	55	52
Enfermedades Autoinmunes	19	17	11	13
Neoplasias	14	15	16	12
Embarazo	11	2	8	8
Enfermedades Dermatológicas	2	3	-	1
Secundario a fármacos	3	-	-	4
Otras	3	-	10	10

ETIOPATOGENIA

Su etiopatogenia está por dilucidar. Al igual que otras proteínas, el FVIII posee epítopes reconocidos de forma universal por los linfocitos T CD4+. Esta respuesta se modifica en el tiempo y parece depender de la variabilidad estructural y la cantidad de antígeno expuesto en cada caso[6]. La tolerancia está en relación con la anergia por la apoptosis de CD4+ secundaria a la continua estimulación por FVIII circulante[6].

En la HA la pérdida de tolerancia podría venir dada por una desregulación del sistema inmune. Esto comprometería el control de la respuesta frente al FVIII. Son varios los factores desencadenantes propuestos (Figura 17.1).

Las características de los autoanticuerpos responsables del desarrollo de la HA se desglosan en al Tabla 17.3. Los inhibidores del FVIII neutralizan su actividad procoagulante a través de distintas vías, inhibiendo la función del FVIII de forma directa al unirse a regiones funcionantes de la proteína o bien acelerando su catabolismo y aclaramiento[9]. Ha sido descrita la presencia en un mismo sujeto con HA de anticuerpos con capacidad catalítica frente al FVIII y FIX a la vez[10]. Estos anticuerpos inducen a un mismo tiempo activación e hidrólisis del FIX. Este aumento en la actividad del FIX es capaz de compensar en algún grado los niveles bajos de FVIII. Aquellos sujetos con HA y este tipo de anticuerpos catalíticos frente a FVIII y FIX tienen una mayor supervivencia global[10].

En el 15% de la población sana podemos encontrar títulos bajos de anticuerpos anti-FVIII. Estos cursan de forma asintomática y carecen de enfermedad de base que los justifiquen[8]. Más frecuentes en mujeres multíparas y sujetos de edad avanzada.

Tabla 17.3. Características del autoanticuerpo responsable de los cuadros de hemofilia adquirida.
Ac IgG policlonales IgG4.
No fijan complemento
Especificidad epítopes FVIII: A2 o C2
Cinética: • Tipo 1: Lineal • Tipo 2: No lineal
Título inhibidor > 10BU 90% cases
Los autoanticuerpos inhibidores del FVIII se caracterizan por ser moléculas IgG4 policlonales en la mayoría de los casos. Presentan especificidad frente a un epítope único de la molécula del FVIII. De forma anecdótica se identifica clonalidad, suele ser kappa[8]. No fijan complemento y son tiempo y temperatura dependiente. La no relación lineal entre los niveles de IgG y la actividad cuantificable del inhibidor es debida a la cinética de segundo orden o no lineal que presentan algunos de estos anticuerpos.

CUADRO CLÍNICO. DIAGNÓSTICO

La hemofilia adquirida presenta un perfil clínico de alta morbimortalidad secundaria a la gravedad de los cuadros hemorrágicos que la caracterizan, la toxicidad de los inmunosupresores usados para la erradicación del inhibidor y a la fragilidad de muchos de los pacientes que la padecen (ancianos, pluripatológicos, etc).

Debemos sospecharla en cualquier paciente sin historia de coagulopatía personal o familiar, alargamiento del TPTa no justificado y sangrado agudo anormal en localización o cuantía. Menos del 10% de los pacientes se diagnostican en fase asintómatica[2]. Los sangrados son graves o con compromiso vital en más de la mitad de los casos[1,2,11]. No existe correlación entre la gravedad de la clínica y los niveles residuales de FVIII o el título de inhibidor[2,11]. Existe el mismo riesgo de sangrado grave en un paciente con título de inhibidor bajo y FVIII residual que en los de título alto o sin factor residual.

No debemos excluir del estudio a pacientes en tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes. Se trata de una patología propia de personas de edad avanzada en los que el tratamiento con estos fármacos es habitual. Lo importante es detectar un patrón hemorrágico anormal en el contexto global del paciente esté o no antiagregado o anticoagulado.

Los episodios hemorrágicos suele ser espontáneos, presentando muy diversas localizaciones y niveles de gravedad[1,2,11]. Los sangrados más frecuentes son mucocutáneos y musculares (Figura 17.2), seguidos de los gastrointestinales y abdominales. Los hemartros aparecen en menos del 5% de los pacientes a diferencia de la hemofilia congénita[2]. Entre las pacientes con HA

asociada al posparto, la manifestación clínica más habitual son hematomas en relación con las episiotomías y en las primeras semanas metrorragias incoercibles en muchos casos.

El diagnóstico de laboratorio se establece a través de la demostración de un alargamiento del TPTa, que no corrige con plasma normal en la prueba de mezclas, asociado a un tiempo de protrombina (TP) normal, disminución de los niveles de FVIII y evidencia de actividad inhibitoria frente al FVIII[11]. La secuencia básica del estudio se representa en la Tabla 17.4. No insistimos en el laboratorio en esta patología por haber sido abordado en los primeros capítulos de este libro. En la Tabla 17.5 desglosamos las principales diferencias entre autoanticuerpos frente al FVIII y anticoagulante lúpico.

Tabla 17.4. Secuencia de actuación para estudio de TPTa alargado y sospecha de inhibidor de FVIII de la coagulación[4,11].

Estudio de TTPA
Excluir la presencia de heparina.
Demostrar la presencia de un anticoagulante circulante: Test de mezcla incubado.
Excluir la presencia de un anticoagulante lúpico.
Documentar los niveles bajos de factor.
Cuantificar el inhibidor. Tecnica Bethesda o Bethesda modificada (Nijmegen)

Tabla 17.5. Características de inhibidores adquiridos.

	Hemofilia Adquirida	**Anticoagulante lúpico**
TPTa	Alargado	Alargado de forma no excesiva (<100")
TP	Normal o levemente alargado	Normal, raramente alargado
Mezcla inmediata	Puede corregir	Corrige en raras ocasiones
Mezcla incubada	No corrige y suele alargarse sobre el basal durante la incubación.	No corrige pero no se suele alargar sobre el basal.
Trombopenia	Rara	20-30%
Vida media FVIII	Acortada	No acortada
Tipo anticuerpo	IgG4 contra Factor coagulación	Antifosfolípido
Clínica hemorrágica	Frecuente y grave	Rara

TRATAMIENTO

Cuidados básicos, monitorización y seguimiento

El tratamiento de la hemofilia adquirida tiene tres pilares: prevenir episodios hemorrágicos, control de los mismos y erradicación del inhibidor. Dada la potencial gravedad de los sangrados y la complejidad del tratamiento hemostático y erradicador, siempre que las condiciones del paciente lo permitan, debe ser referido a un centro con experiencia o al menos contar con su asesoramiento hasta que el traslado sea posible[12].

Debemos evitar el uso de anticoagulantes o antiagregantes y antiinflamatorios no esteroideos, no realizar punciones arteriales, inyecciones intramusculares o procedimientos cruentos sin justificación y siempre bajo cobertura hemostática adecuada. En caso de cirugía mayor o menor, retrasar el procedimiento hasta la erradicación del inhibidor. Si no es posible facilitar la cobertura hemostática más eficaz[11].

Los pacientes pueden tener un seguimiento ambulatorio excepto en el caso de sangrado no controlable en dichas circunstancias o asociado a importantes comorbilidades que comprometan su seguimiento. Para garantizar la seguridad del paciente, éste debe estar entrenado en el reconocimiento de los signos y síntomas de alarma que precisan consulta y tener garantizado el acceso a consulta las 24 horas del día[12].

El seguimiento de los cuadros hemorrágicos se realizará en base a una valoración clínica minuciosa, control de los niveles de hemoglobina y ferritina y pruebas radiológicas que correspondan[11].

Debemos hacer hincapié en que la indicación de pruebas complementarias, para excluir patología asociada o realizar diagnósticos diferenciales, debe ser valorada cuidadosamente. Debemos evitar pruebas cruentas que aumenten el riesgo de sangrado o aquellas que pese a facilitar un diagnóstico, éste no pueda ser acompañado de tratamiento por las comorbilidades del paciente[11].

Tratamiento hemostático

El control del sangrado agudo es básico, principal causa de mortalidad precoz en estos pacientes. No todos los tipos de sangrado requieren tratamiento hemostático. La intensidad y duración del mismo dependerá de la localización y cuantía de cuadro hemorrágico, así como de las comorbilidades del paciente[1,12,13]. Los cuadro de equimosis o sangrados leves de mucosa, aunque extensos y aparatosos, deben ser seguidos de cerca aunque no precisan de tratamiento

hemostático con agentes baipás salvo complicación[11]. La mayoría de los pacientes con HA tienen una avanzada edad y poseen numerosos factores de riesgo cardiovascular asociados[12]. Debemos estar alerta a las posibles complicaciones trombóticas que se deriven del uso del tratamiento hemostático[1,11].

El tratamiento de primera línea corresponde a los agentes baipás: rFVIIa (Factor VII activado recombinante, NovoSeven®) y CCPa (Concentrado de complejo protrombínico activado, FEIBA o Factor *Eight inhibitor bypassing activity*®). Su eficacia es del 93% en el control de episodios hemorrágicos frente al 70% de los tratamientos que elevan los niveles de FVIII[2,13]. Por este motivo, nunca debemos retrasar el uso de agentes baipaseantes en espera de intentar un tratamiento previo con FVIII o desmopresina[11]. Las dosis estándar de rFVIIa son 90µg/kg cada 2 horas hasta control del sangrado, a partir de lo cual se incrementarán los intervalos de administración para prevenir recurrencias, hasta lograr su suspensión. La dosis de FEIBA son 50-100UI/kg cada 8-12 horas con un máximo de 200UI/Kg/día hasta control del sangrado, reduciendo el número de dosis en el mismo sentido que hemos indicado en el uso del rFVIIa[11].

Los agentes baipás son fármacos seguros con un escaso número de eventos adversos comunicados. Su uso implica cierto riesgo de aparición de complicaciones tromboembólicas. Los datos procedentes del EACH2 (*European Acquired Haemophilia Registry*) fijan una incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con HA bajo terapia hemostática con agentes baipás del 4%[13]. No parecen existir diferencias en el perfil de riesgo trombótico entre ambos agentes baipás.

Los fármacos antifibrinolíticos no han sido evaluados de forma concreta en pacientes con hemofilia adquirida, pero podríamos inferir su beneficio de la experiencia en pacientes con hemofilia congénita.

Tratamiento erradicador

El riesgo de sufrir un cuadro hemorrágico fatal persiste mientras el inhibidor este presente[1,2,11]. El tratamiento erradicador debe comenzar en todos los pacientes tan pronto como se haya establecido el diagnóstico[11]. Por consenso, definimos remisión completa como la ausencia de clínica hemorrágica, normalización de los niveles de FVIII e inhibidor inferior a 0,6UB[12].

Los fármacos más utilizados son los esteroides, solos o en combinación con otras drogas como la ciclofosfamida (Tabla 17.6). La mayoría de los grupos de expertos recomiendan iniciar tratamiento con prednisona a 1mg/kg/d sola o en combinación con ciclofosfamida a dosis de 1-2mg/kg/día[11].

Tabla 17.6. Tasas de respuesta a esteroides y esteroides más ciclofosfamida en las principales series históricas.

Esteroides		Esteroides y ciclofosfamida		Referencia bibliográfica
RC/NR	RC%	RC/NR	RC%	
26/34	76%	35/45	78%	Collins[1]
48/81	60%	47/57	82%	EACH2 registry[14]

El rituximab ha sido considerado en las guías como una terapia de segunda línea[11]. Las dosis utilizadas en general son de 375mg/m2/semana durante 4 semanas. Los resultados del EACH2 establece una menor tasa de respuesta y más tardía en los esquemas de tratamiento que incluyen rituximab, sobre todo en monoterapia[14] (Tabla 17.7). Pese a ello, la menor tasa de recaídas asociadas al uso de este fármaco y menor toxicidad, en comparación a los esteroides, podría hacernos pensar lo contrario de lo planteado hasta el momento, que en sujetos frágiles con alta morbilidad el uso de rituximab en combinación con otro inmunosupresor, podría ser el tratamiento ideal.

Durante la erradicación se recomienda control semanal del paciente con FVIII, TPTa y título de inhibidor si es posible. No mantener un mismo esquema erradicador más de 4 a seis semanas si no existe respuesta[11]. En HA no existe el concepto respuesta parcial, mientras haya inhibidor hay riesgo hemorrágico. Una vez alcanzada la remisión, seguimiento mensual durante los primeros 6 meses con TPTa y niveles de FVIII:C, bimensual o trimestral durante el primer año y semestral a partir del segundo año[11].

Tabla 17.7. Tasa de respuestas, tiempo hasta respuesta y recaídas en el EACH2[14].

	Tasa Remisión	Tiempo a la remisión	Tasa recaídas
Esteroides (n:142)	58%	32 días (15-51 días)	19%
Esteroides-ciclofosfamida (n:88)	77%	40 días (18-81 días)	14%
Rituximab monoterapia (n:12)	42%	Más de 145 días	0%
Rituximab en combinación (n:39)	67%	38 días (28-141 días)	4%

FACTORES PRONÓSTICO, MORBIMORTALIDAD Y RECAÍDAS

La tasa de mortalidad de la HA en la actualidad ronda el 20%[1,2,15]. Factores que modifican el pronóstico de estos pacientes son la edad y la patología de base asociada. Los pacientes

mayores de 65 años presentan una mayor mortalidad con un *Odds Ratio* de 2,4[2]. La mortalidad en sujetos con HA y neoplasia es del 44% frente al 19% de las idiopáticas o el 4% de las asociadas a posparto[1,2,5]. Otros factores relacionados con una mayor mortalidad son la falta de respuesta al tratamiento erradicador y niveles de hemoglobina bajos al diagnóstico[2].

La mitad de la muertes de pacientes con HA es atribuida a la enfermedad de base[1,2,]. El otro grupo importante de fallecimientos son cuadros hemorrágicos severos o la iatrogenia derivada del tratamiento inmunosupresor utilizado para la erradicación[1,2,11]. Sólo en la serie del grupo francés, la mayoría de las muertes son secundarias a cuadros hemorrágicos, en concreto el 53%[15].

Son pocas las referencias a la incidencia de recaídas y su tratamiento[1, 14]. Collins et al[1] describen una tasa de recaída del 20% sobre un total de 90 pacientes que erradicaron el inhibidor. La mediana de tiempo a la recaída es de 7,5 meses, con un seguimiento tras la remisión de 13 meses (rango 0-37 meses). En 10 de los pacientes en recaída se logró una segunda remisión. El registro europeo de hemofilia adquirida fija la tasa de recaída similares[14]. En caso de recaída no existen recomendaciones sobre esquemas de tratamiento erradicador concreto. La elección dependerá de la situación del paciente en ese momento y posibles causas asociadas, el tiempo de duración de la respuesta y la tolerancia a esquemas previos.

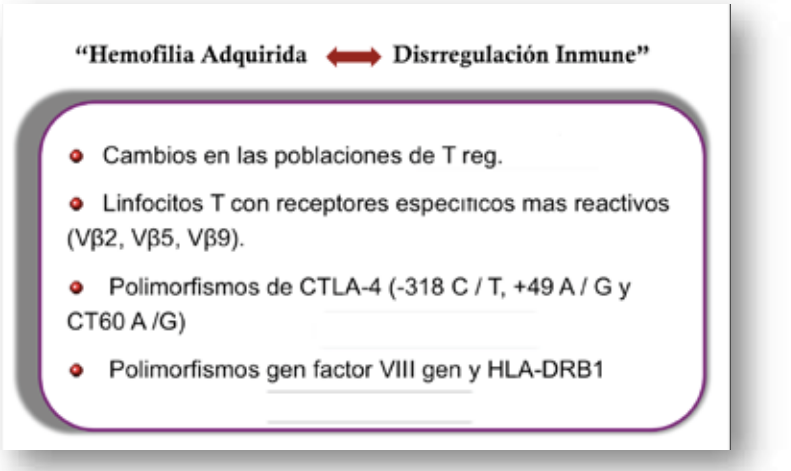

"Hemofilia Adquirida ⟷ Disrregulación Inmune"
Cambios en las poblaciones de T reg.
Linfocitos T con receptores especificos mas reactivos (Vβ2, Vβ5, Vβ9).
Polimorfismos de CTLA-4 (-318 C / T, +49 A / G y CT60 A /G)
Polimorfismos gen factor VIII gen y HLA-DRB1

Figura 17.1

Teorías sobre la etiopatogenia de la Hemofilia adquirida.

En la HA la pérdida de tolerancia podría venir dada por una desregulación del sistema inmune, lo que comprometería el control de la respuesta frente al FVIII. Son varios los factores desencadenantes propuestos. Entre ellos encontramos la existencia de modificaciones en las poblaciones de linfocitos T reguladores, lo que conlleva un aumento de actividad de los T colaboradores. Otros trabajos demuestran la existencia de linfocitos T con receptores frente a FVIII capaces de una respuesta inmune más intensa (receptores Vβ2, Vβ5, Vβ9)[6]. Han sido descritos polimorfismos específicos del antígeno de linfocito T citotóxico (CTLA-4) como el +49 A/G, cuya incidencia es mayor en la población de HA estudiada que en la control y podrían incrementar la actividad y expansión de T colaboradores.

Se han encontrado polimorfismos del gen del factor VIII y del HLA que conllevan el reconocimiento anómalo del FVIII y la alteración de la respuesta inmune al mismo. En pacientes con HA asociada a transfusión y posparto, se han descrito polimorfismos del gen del FVIII, que da lugar a una sustitución en el dominio B (D1241E) del FVIII. La combinación de este polimorfismo con determinados perfiles de los alelos de clase II del sistema HLA, podría dar lugar a la pérdida de la tolerancia al FVIII del propio sujeto al confundirlo con una nueva proteína tras la exposición a FVIII alogénico, transfusional o fetal según los casos[7].

Figura 17.2

Infiltración hemorrágica de tejido subcutánea por sangrado retroperitoneal/hematoma de psoas en paciente con HA.

BIBLIOGRAFIA

1. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Blood 2007;109(5):1870-7.
2. Knoelb P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Nemes L et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). J Thromb Haemost 2012;10:622-31.
3. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta analysis focused on therapy and prognostic factors. Br J Haematol 2003;121(1):21-35
4. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. ThrombHaemost 1981;45(3):200-3.
5. Bitting RL, Bent S, Li Y, Kohlwes J. The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis.BloodCoagul Fibrinolysis 2009; 20:517-23.
6. Reding MT, Lei S, Lei H, Green D, Gill J, Conti-Fine BM. Distribution of Th1- and Th2-induced anti-factor VIII IgG subclasses in congenital and acquired hemophilia patients. ThrombHaemost 2002;88:568–75.
7. Oldenburg J, Zeitler H, Pavlova A. Genetic markers in acquired haemophilia. Haemophilia 2010;16(3):41-5.
8. Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. Rev ClinExpHematol 2001; 5(4):389-404.
9. Wootla B, Dasgupta S, Dimitrov J, Bayry J, Levesque H, Borg Y et al. Factor VIII hydrolisis mediated by anti-FVIII autoantibodies in acquired haemophilia. J Immunol 2008;180: 7714-20.
10. Mahendra A, Padiolleau-Lefevre S, Kaveri S, Lacroix-Desmazes S. Do proteolityc antibodies complete the panoply of the autoinmune response in acquired haemophilia A?. Br J Haematol 2011;156:3-12.
11. Hunth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of pacientes with acquired hemophilia A. Haematologica 2009; 94:566-75.
12. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Mingot Castellano ME , et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. BMC Research Notes 2010; 3:161-8.
13. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Lászlós N et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A:results from the European Acquired haemophilia (EACH2) Registry. Blood 2012; 120:39-46.
14. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pelegrini F et al. Immunosuppression for acquired haemophilia A: results from de European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). Blood 2012; 120(1):47-55.
15. Aouba A, Rey G, Pavillon G, Jougla E, Rothschild C, Torchet MF et al. Deaths associated with acquired haemophilia in france from 2000 to 2009: multiple cause análisis for best care strategies. Haemophilia 2012;18:339-44.

Bloque 8

Enfermedad de von Willebrand

CAPÍTULO **18**

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Francisco Javier Batlle Fonrodona, Almudena Pérez Rodríguez y María Fernanda López Fernández

- Introducción
- Estructura, biosíntesis y funciones biológicas del FVW
- Diagnóstico de la EvW
- Clasificación de la EvW
- Aspectos moleculares
- Tratamiento
- Figuras
- Artículos recomendados

INTRODUCCIÓN

Es el desorden hemorrágico hereditario más frecuente, causado por anomalías cualitativas y/o cuantitativas de la proteína del factor von Willebrand (FVW). Se transmite con carácter autosómico dominante o, con menos frecuencia, recesivo. Existe también una forma adquirida asociada a múltiples situaciones clínicas (Figura 18.1). Inicialmente, se consideraba EvW a toda diátesis hemorrágica causada por mutaciones en el *locus* del FVW. Hoy se acepta que defectos en otros genes, pueden modular la regulación funcional del gen del FVW (genes moduladores), y ser responsables de descensos del FVW en sangre con repercusión clínica.

Su prevalencia es de 1% (o 100 casos/10^6 habitantes) pero es difícil de establecer por la variable expresividad y reducida penetrancia de la enfermedad. Varía según los diferentes países (Figura 18.2) La proporción mujer/varón es aproximadamente 2/1. Factores como el grupo sanguíneo, los estrógenos, la edad, la hormona tiroidea, y el estrés modifican los niveles del FVW.

La EvW es muy heterogénea, con diferentes fenotipos cuya sintomatología clínica varía en su gravedad. Las manifestaciones clínicas más características son hemorragias mucocutáneas (epistaxis, hematomas, hemorragia en cavidad oral y menorragias) (Figura 18.3). Los hematomas de partes blandas, así como la hemartrosis, son raras y acontecen en los casos graves como consecuencia de deficiencia de FVIII.

ESTRUCTURA, BIOSINTESIS Y FUNCIONES BIOLOGICAS DEL FVW

Es una glicoproteína adhesiva de gran tamaño, de carácter multimérico, cuyo peso molecular oscila entre 0,5 y 20x10^3 Kilodaltons (KDa) (Figura 18.4). Se produce en el endotelio y en el megacariocito, y se encuentra en el plasma sanguíneo, en los gránulos α de las plaquetas, en los corpúsculos de Weibel-Palade del endotelio y en el tejido conectivo subendotelial. Su concentración plasmática media es de aproximadamente 10µg/ml, equivalente a 100 UI/dL ó 100%. Su vida media es de 8 a 12 horas.

El FVW se sintetiza en forma de molécula precursora denominada pre-pro-FVW. Antes de salir a la circulación sufre rotura proteolítica dando lugar a monómeros que se unen entre sí formando dímeros y se escinden, liberando un fragmento denominado propéptido (Figura 18.4). Posteriormente, experimenta una multimerización con formación de multímeros de diferentes tamaños. Tras su síntesis se secreta al plasma o subendotelio, o se almacenan en orgánulos citoplasmáticos en el endotelio (cuerpos de Weibel-Palade) y en los orgánulos α de las plaquetas, liberándose en respuesta a diversos estímulos fisiológicos y farmacológicos. La metaloproteasa plasmática ADAMTS13 escinde el FVW circulante, particularmente sus multímeros de mayor tamaño, participando en su procesamiento normal (Figura 18.4). La regulación del tamaño multimérico y la preservación de los diversos sitios de unión en la subunidad del FVW son indispensables para su función fisiológica.

El FVW está formado por varios tipos de dominios responsables de las diferentes funciones de unión del FVW a otras moléculas, permitiendo así la adhesión y agregación plaquetar (Figura 18.4). Realiza dos funciones biológicas esenciales: 1) Actúa como puente de unión específico entre: (I) plaquetas y pared vascular (adhesión plaquetar), y (II) entre las propias plaquetas (agregación plaquetar y formación del trombo). 2) En la hemostasia secundaria modula la supervivencia y función del FVIII, protegiéndolo de una degradación proteolítica prematura (Figura 18.5).

DIAGNOSTICO DE LA EvW

Son criterios de diagnóstico la historia hemorrágica (personal y familiar) y pruebas de laboratorio que confirmen defectos cuantitativos y/o cualitativos del FVW.

Historia clínica de diátesis hemorrágica

Se debe evaluar la intensidad o gravedad, frecuencia y duración del episodio, y las actuaciones médicas adoptadas para controlar las hemorragias, y las medicaciones recibidas por el

paciente. Se aconseja realizar una anamnesis sistemática, empleando un cuestionario que incluya la sintomatología hemorrágica más frecuente en la EvW, con el fin de obtener la información más objetiva posible. Se ha propuesto un sistema estandarizado de puntuación de síntomas (*Bleeding score*) en base a un baremo hemorrágico (Figura 18.6). El examen físico podrá descubrir la presencia de signos actuales de diátesis hemorrágica, además de ayudar a descartar datos que puedan orientar hacia la existencia de problemas hemorrágicos adquiridos, como enfermedad hepática, entre otros.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico es a veces difícil debido a la variabilidad en los niveles plasmáticos del FVW, especialmente en situaciones en las que se detectan valores normales en plasma, existiendo antecedentes personales o familiares compatibles con la enfermedad. Ello obliga a la repetición de la evaluación del FVW plasmático, en diferentes momentos, con el fin de confirmar o descartar este diagnóstico. Dadas las limitaciones de los ensayos disponibles, ningún procedimiento de laboratorio es por sí sólo capaz de detectar todas las formas de EvW. En la Figura 18.7 se indican las pruebas empleadas en las diferentes etapas del diagnóstico de la EvW. En las Figuras 18.8-18.19 se muestran las diferentes pruebas diagnósticas. A continuación se comentan ciertos aspectos de algunas de estas pruebas.

Grupos sanguíneo ABO

Ejercen un papel relevante sobre el nivel de FVW plasmático. En sujetos del grupo O es un 25% menor que en otros grupos sanguíneos. Si bien se ha recomendado establecer rangos de normalidad del FVW:RCo y del FVW:Ag tanto para el grupo O como para el no O, la experiencia parece señalar que el empleo de rango poblacional global normal puede ser más útil clínicamente.

Factor VIII coagulante (FVIII: C)

Se determina si el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) se encuentra prolongado En el contexto de la EvW tiene interés para valorar la deficiencia secundaria de esta proteína, bien por disminución del FVW, o por anomalía molecular de esta última que le impide unirse adecuadamente a la primera.

Antígeno del FVW (FVW: Ag)

Mide la concentración de la proteína del FVW independientemente de su actividad funcional.

Capacidad de unión del FVW al colágeno (FVW: CB)

Entre otros aspectos permite identificar las anomalías selectivas en la unión del FVW al colágeno. Su gran problema radica en la falta de estandarización del tipo de colágeno a emplear.

Cocientes FVW:RCo/FVW:Ag; FVW:CB/FVW:Ag; FVIII:C/FVW:Ag

Pueden ser de ayuda a la hora de orientar una forma variante. Sin embargo, los puntos de corte de estos cocientes todavía están siendo motivo de estudio.

Detección de anticuerpos anti FVW

De interés en los pacientes con EvW que han desarrollado aloanticuerpos anti-FVW después de recibir tratamiento sustitutivo mediante concentrados de FVW.

FVW plaquetario

El estudio del FVW en el lisado plaquetar puede detectar la existencia de algunos subtipos particulares de EvW, como es el caso de la EvW plaquetaria baja (con normalidad en el plasma). Es una técnica engorrosa, lo que explica que su uso no se haya generalizado.

CLASIFICACION DE LA EvW

Ha ido variando a lo largo del tiempo. En el año 2006, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia aprobó la clasificación actualmente utilizada en la cual el diagnóstico de la EvW no se restringe a anomalías del locus genético del FVW (Figura 18.20). La Figura 18.21 muestra el análisis multimérico de los diferentes tipos y subtipos de EvW. La Figura 18.22 refleja el algoritmo diagnóstico de la EvW. La Tabla 18.1 indica los resultados de laboratorio más comunes en los diferentes tipos de EvW.

Tabla 18.1. Resultados de laboratorio comunes relacionados con los diversos tipos de EvW

Ensayo de laboratorio	Tipo de EvW					
	1	2A	2B	2N	2M	3
(I) Test de cribado						
Tiempo de protrombina	N	N	N	N	N	N
TPTA	↑(/N)	↑(/N)	↑(/N)	↑(/N)	↑(/N)	↑
Recuento plaquetar	N	N	↓	N	N	N
PFA-100 (TO)	P/N	P(/NO)	P(/NO)	N	P(/NO)	P(/NO)
FVIII:C	↓/(/N)	↓/(/N)	↓/(/N)	Prop.↓	↓/(/N)	↓/(<20UI/dL)
FVW:Ag	↓/(<30UI/dL)	↓/(/N)	↓/(/N)	N/↓	N/↓	↓↓↓(<5UI/dL)
FVW:RCo	↓/(/*N)	↓/(<30UI/dL)	↓/(/*N)	N/↓	↓/(/N)	↓↓↓(<5UI/dL)
FVW:CB	↓/(/*N)	↓↓↓(<15UI/dL)	↓(<40UI/dL)	N/↓	↓/N	↓↓↓(<5UI/dL)
Razón FVW:RCo/FVW:Ag	N (>0.7)	↓(<0.7)	↓(<0.7)	N (>0.7)	↓/N	V/No se usa
Razón FVW:CB/FVW:Ag	N (>0.7)	↓(<0.7)	↓(<0.7)	N (>0.7)	↓/N	V/No se usa

Ensayo de laboratorio	Tipo de EvW					
	1	2A	2B	2N	2M	3
(II) Test de confirmación						
FVW:FVIIIB	N (>0.6)	N (>0.6)	N (>0.6)	↓(<0.6)	N (>0.6)	V/No se usa
RIPA						
0,5 mg/mL	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
1,0 mg/mL	Reducido (/N)	Reducido	N	N	Reducido (/N)	Ausente
1,5 mg/mL	Reducido (N)	Reducido (/N)	N	N	Reducido (/N)	Ausente
Análisis multimérico	N	↓MAPM y MIPM	↓MAPM/N	N	Smear/N	Ausente
N: Normal; NO: No obturación; ***:** ocasionalmente; **Prop.:** proporcionalmente; **P:** prolongado.						

ASPECTOS MOLECULARES DEL FVW

El gen del FVW humano está localizado en el brazo corto del cromosoma 12 (12p13.2) y consta de 52 exones. Es muy grande (178 Kb) y complejo, lo que dificulta su análisis (Figura 18.23). En la actualidad se conocen mutaciones en todos los tipos y subtipos de EvW (Figura 18.24). La Figura 18.25 se señala la localización de algunas de estas mutaciones de acuerdo con el tipo de EvW. La Figura 18.26 señala los tipos de mutaciones en la EvW tipo 1. En el tipo 3 pueden existir deleciones grandes o pequeñas del gen, que en estado de homocigosis se asocian a un alto riesgo de desarrollo de aloanticuerpos tras el tratamiento sustitutivo (Figura 18.27).

TRATAMIENTO

Los recursos terapéuticos disponibles se indican en la Figura 18.28 Su propósito es corregir el doble defecto del FVW y FVIII.

Acetato de desmopresina o DDAVP (1-deamino-8-D-arginina-vasopresina)

De valor en pacientes respondedores con niveles basales de FVW < 30 UI/dL. Se considera una respuesta apropiada al DDAVP cuando los niveles de FVIII: C y FVW: RCo post-infusión son ≥ 50 UI/dL. Los efectos del DDAVP son diferentes para cada subtipo (Figuras 18.29 y 18.30). Se puede administrar vía subcutánea, intranasal e intravenosa. Por vía endovenosa, la dosis es de 0,3 µg/Kg de peso en 50-100 cc de suero salino a pasar en 20 minutos. En niños, podría ser suficiente 0,2 µg/Kg, administrado más lentamente para evitar efectos adversos. Por vía intranasal, se emplea el nebulizador de alta concentración. En cada pulsación se liberan 150

µg de acetato de desmopresina. Se administran 300 µg (1 pulsación en cada orificio nasal) en pacientes con peso ≥ 10 kg y 150 µg (1 pulsación en una fosa nasal) en niños. Efectos adversos: entre otros taquicardias, cefalea y sofocos que se pueden atenuar disminuyendo el ritmo de infusión o usando la vía subcutánea. La taquifilaxia es la principal limitación del uso de DDAVP. En la Figura 18.31 se indican las limitaciones para el empleo del DDAVP en pacientes con EvW.

Tratamiento sustitutivo (concentrados de FVIII/FVW)

Cuando el DDAVP no es eficaz o está contraindicado, el tratamiento de elección son los concentrados de FVW y FVIII sometidos a procesos de inactivación viral. En España se dispone de varios concentrados comerciales de pureza alta e intermedia, con diferentes razones FVW/FVIII (Tabla 18.2) . En la EvW los niveles bajos del FVIII son secundarios al déficit del FVW, ya que éste lo estabiliza y, en su ausencia, la vida media del FVIII es más corta. Tras la administración de un concentrado de FVW y FVIII se produce un aumento inmediato del FVW, que tras administración repetida puede acompañarse de una elevación desproporcionada del FVIII, pudiendo permanecer elevado hasta 48 horas después, por el FVIII endógeno liberado. Inducen una buena hemostasia. Los estudios de farmacocinética son útiles para administrar adecuadamente el tratamiento sustitutivo. En niños, la dosis debe contemplarse un 20% superior a la del adulto teniendo en cuenta su mayor volumen plasmático. En la Figura 18.32 se especifican las recomendaciones del tratamiento sustitutivo en la EvW.

Tratamiento de pacientes con aloanticuerpos anti-FVW

La administración de concentrados con FVW en pacientes con EvW tipo 3 que desarrollan aloanticuerpos puede inducir reacciones anafilácticas graves además de neutralizar el efecto del FVW exógeno administrado. En ellos puede ser eficaz el FVIII recombinante, administrado por vía intravenosa continua, o el FVII activo recombinante.

En la Figura 18.33 se representa el algoritmo terapéutico de la EvW. En el 2012 se elaboró un documento consenso español relativo a los diferentes aspectos del tratamiento de la EvW tanto generales como en situaciones clínicas concretas. Se encuentra disponible en *www.seth.es*

Tabla 18.2. Características de los concentrados de FVIII/FVW disponibles en España. Se incluyen también las características del concentrado de muy alta pureza de FVW (Wilfactin*) para comparación**

Producto/ Compañía	Fraccionamiento	Inactivación viral	AE	FVW:RCo/ FVW:Ag (razón)	FVW:RCo/ FVIII (razón)	FVW:RCo/ FVIII (razón)	Albúmina
Haemate-P/ CSL-Bering	Precipitación múltiple (glicina/NaCl)	Pasteurización	75[a] 38[b]	0,96	(2,5-2,9)	2,2-2,6	Sí
Fanhdi®/Grifols	Cromatografía de afinidad con heparina	SD+calor seco (72h a 80ºC)	≈40(a)	0,83	(1,29-1,6)	1,48	Sí
Wilate/ Octapharma	Precipitación Cromatografía de intercambio iónico y de afinidad	TNBP/Tritón X100 y calor seco 100ºC, 120 min con humedad residual controlada	>100[b] ≥ 53[c] ≥ 60[b]			1	No
Wilfactin® (LFB)	Cromatografía de intercambio iónico y de afinidad	SD + NF + calor seco	111±11[a]	1,05	>10	>10	Sí

[a]UI de FVW/mg; [b]UI de FVIII/mg de proteina, antes de la adición de albúmina; [c]UI FVW:RCo/mg proteina; **AE:** actividad específica; **SD:** solvente/detergente; **NF:** nanofiltración.

*Wilfactin: FVW de muy alta pureza incluido x razones de comparación (no registrado en España). **Modificado de Batlle et al[14]

- Díatesis hemorrágica por alteraciones adquiridas del FVW.
- Asociado a un grupo heterogéneo de entidades clínicas:
  - Síndromes linfo y mieloproliferativos.
  - Neoplasias.
  - Enfermedades autoinmunes.
  - Enfermedades cardiovasculares congénitas y adquiridas.
  - Otras: Fármacos, infecciones, enfermedades sistémicas, idiopático.
- En su génesis participan mecanismos patogénicos muy diferentes.

Figura 18.1

Situaciones más frecuentemente asociadas al síndrome de von Willebrand adquirido.

Área	Población*	N Pacientes	% Respuesta	Prevalencia **	Prevalencia corregida**
Escandinavia	21.5	4749	92	221	239
Resto Europa	441	6514	65	14,8	23
Australasia	16	599	88	37	42
Norte américa	237	2263	43	9,5	22
Israel	3,5	106	50	30,2	60,4
Oriente lejano	286	1673	71	5,8	8,1
Sudamérica	133	600	60	2,2	3,7
Sudáfrica	24	80	44	3,3	7,4
Global					40-100 +
Holanda	16.5	1650			100 ¶
España global	46.9	5753	66.6		122

* Millón de habitantes ** por millón de habitantes

\+ Pacientes con EvW que requieren tratamiento ¶ Estimados

Figura 18.2

Prevalencia/frecuencia de EvW referida: Comparación internacional.

Figura 18.3

Manifestaciones clínicas de la EvW.

Quemosis conjuntival, gingivorragia, hemorragia digestiva por lesión angiodisplásica, equimosis y hematoma.

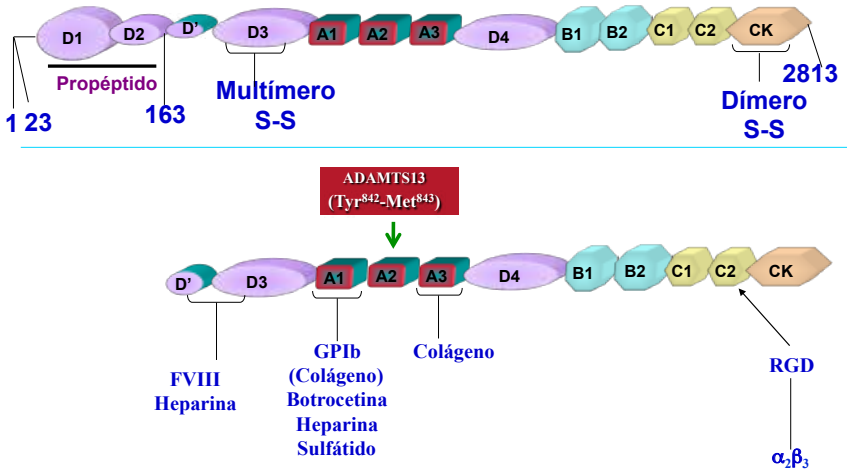


Figura 18.4

FVW y su molécula precursora, propéptido (D1-D2), estructura multimérica.

Representación esquemática de los dominios del FVW y su propéptido, indicando los lugares de unión del FVIII, ADAMTS13, plaquetas (receptores plaquetarios), colágeno y heparina. En la parte superior se representa la molécula precursora o pro-FVW que, tras perder el propéptido (los dominios D1 y D2 localizados en la región aminoterminal), experimenta una multimerización con formación de multímeros de diferentes tamaños, constituyéndose el FVW maduro. (RGD: dominio del FVW de unión al receptor plaquetario α2β3; GPIb: dominio para el receptor plaquetario GPIb-IX-V).

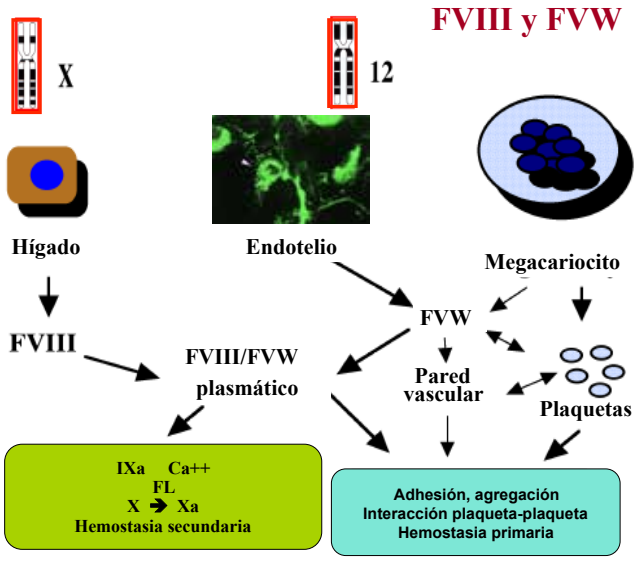


Figura 18.5

El FVW y su relación con el FVIII.

Aunque el FVIII y el FVW circulan en el plasma formando un complejo, son codificados por diferentes genes y sintetizados y almacenados en distintos lugares. El FVW, tras ser liberado del endotelio, megacariocitos y plaquetas, circula en el plasma, formando un complejo con el FVIII. Mientras que el FVIII ejerce su función en la hemostasia secundaria, el FVW protege al FVIII de las enzimas proteolíticas presentes en el plasma y participa en la hemostasia primaria, mediando la adhesión y la agregación de las plaquetas al subendotelio en las zonas de lesión vascular.

Síntoma	Puntuación					
	-1	0	1	2	3	4
1. Epistaxis						
2. Hemorragias cutáneas						
3. Sangrado por heridas menores						
4. Cavidad oral						
5. Hemorragia gastrointestinal						
6. Por extracciones dentarias						
7. Cirugía						
8. Menorragias:						
9. Hemorragia post-parto						
10.Hematomas musculares.						
11.Hemartrosis						
12.Hemorragia S. Nervioso central						

- -1: sin hemorragia a pesar de desafíos
- 0: sin hemorragia o trivial
- 1: hemorragia menor
- 2: consulta a médico por hemorragia
- 3: medicación leve o intervención quirúrgica
- 4: transfusión, tto sustitutivo o cirugía mayor

Puntuación hemorrágica total ("bleeding score") = + de todas las puntuaciones.

Tosseto et al. J Thromb Haemost 2006 Bowman et al. J Thromb Haemost 2008

Figura 18.6

Resumen esquemático de la puntuación hemorrágica (*Bleeding score*) en la EvW.

Pruebas de cribado.

- Recuento plaquetar en sangre y frotis de sangre periférica.
- Tiempo de hemorragia (TH).
- Análisis de la función plaquetar en sangre total (PFA100).
- Tiempo de tromboplastina activada (TTPA).
- Determinación del grupo sanguíneo ABO.

Pruebas específicas de FVIII y FVW.

- Factor VIII coagulante (FVIII:C).
- Antígeno del FVW (FVW:Ag).
- Actividad del FVW como cofactor de la ristocetina (FVW:RCo).
- Capacidad de unión del FVW al colágeno (FVW:CB).
- Cocientes FVW:RCo/FVW:Ag; FVW:CB/FVW:Ag; FVIII:C/FVW:Ag.

Pruebas avanzadas o de confirmación.

- Aglutinación plaquetaria de plasma rico en plaquetas en presencia de ristocetina (RIPA).
- Análisis multimérico del FVW.
- Capacidad de unión del FVW al FVIII (FVW:FVIIIB).
- Respuesta basal al acetato de desmopresina (DDAVP).
- Detección de anticuerpos anti FVW.

Otras pruebas. (Por el momento no rutinarias).

- FVW plaquetar.
- Propéptido del FVW (FVWpp).

Figura 18.7

Pruebas diagnósticas en la EvW. Su empleo por etapas.

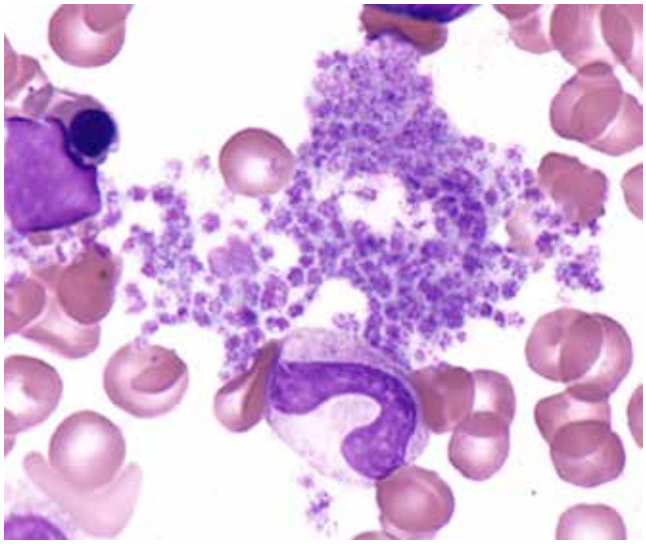


Figura 18.8

Recuento plaquetar y frotis de sangre periférica.

Se precisa para descartar otras causas de diátesis hemorrágicas. Una trombocitopenia puede orientar hacia otra causa de diátesis hemorrágica. Una pseudotrombopenia, con presencia de agregados plaquetares, puede alertar de una posible EvW tipo 2B.

Figura 18.9

Tiempo de hemorragia (TH).

Actualmente en desuso por su problema de estandarización y escaso poder predictivo con respecto al evento hemorrágico. Se realiza incisión estandarizada mediante dispositivo retráctil y se mide el tiempo hasta que cesa la hemorragia.

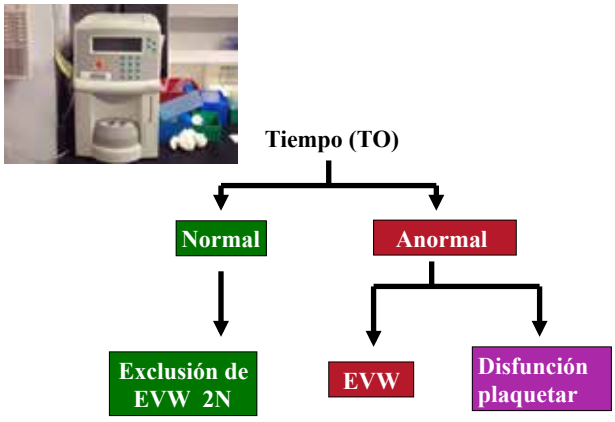


Figura 18.10

Análisis de la función plaquetar en sangre total (PFA100).

En la práctica se utiliza ampliamente y sustituye al TH. A diferencia de este último no detecta anomalías de la pared vascular. Simula *in vitro* el proceso de adhesión y agregación de las plaquetas, que ocurre después de una herida vascular. Detecta anomalías de la función plaquetar, ya sean hereditarias, adquiridas o inducidas por inhibidores de la agregación plaquetar. El parámetro que se mide en esta prueba es el tiempo de obturación (TO). Se incluye el algoritmo diagnóstico basado en este método.

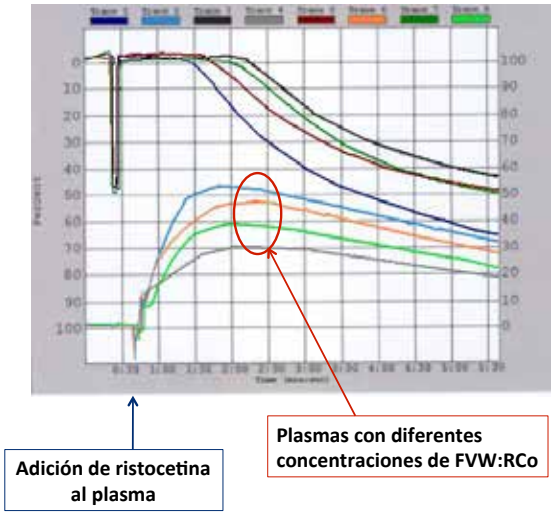


Figura 18.11

Actividad del FVW como cofactor de la ristocetina (FVW:RCo).

Representa la actividad funcional del FVW midiendo su capacidad de interacción con el receptor Ib de plaquetas normales inducida por el antibiótico ristocetina. El método agregométrico ha venido siendo el método estándar. No obstante, es poco sensible y engorroso.

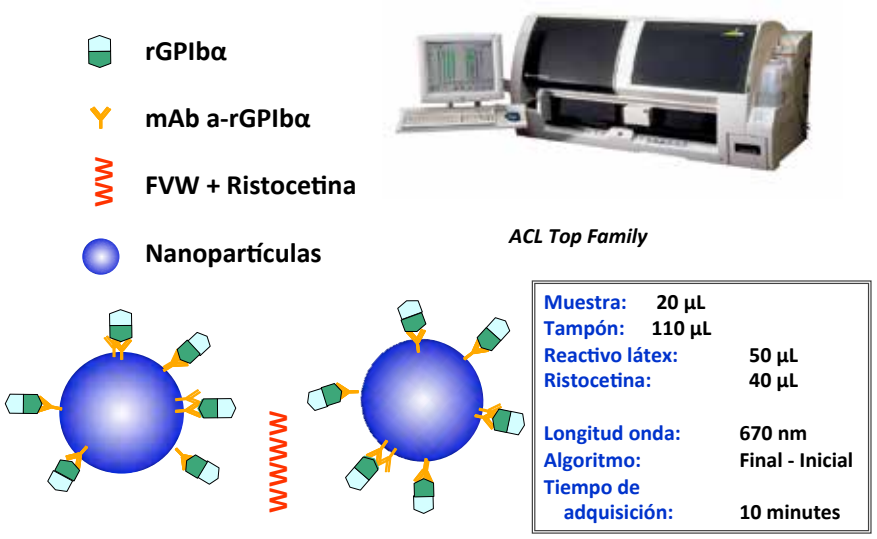


Figura 18.12

Actividad del FVW como cofactor de la ristocetina (FVW:RCo) por luminiscencia.
Se indica los componentes de este método.

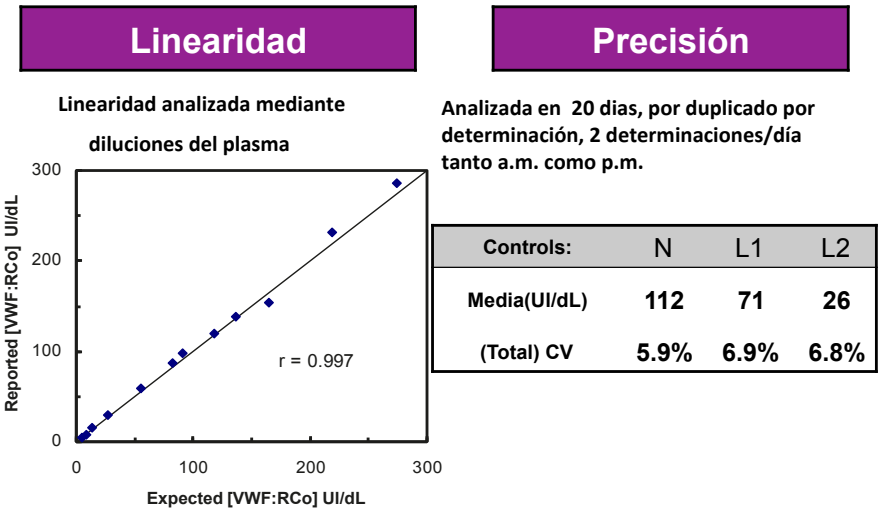
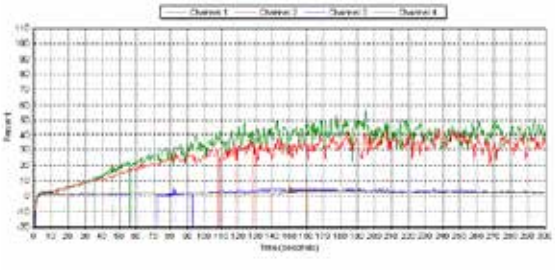
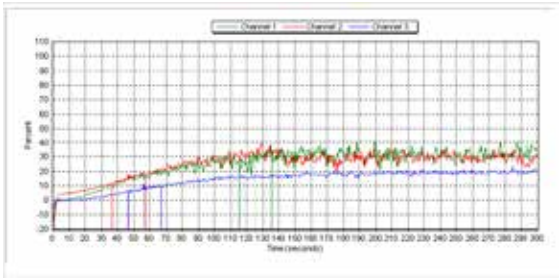


Figura 18.13

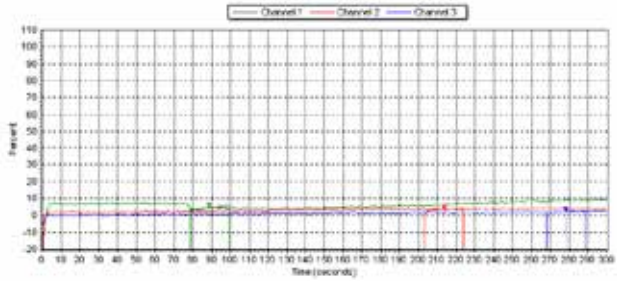
Actividad del FVW como cofactor de la ristocetina (FVW:RCo) por luminiscencia.
Resultados. Es mucho más sensible y reproducible que el método agregométrico.



SUJETO NORMAL



EVW TIPO 2B

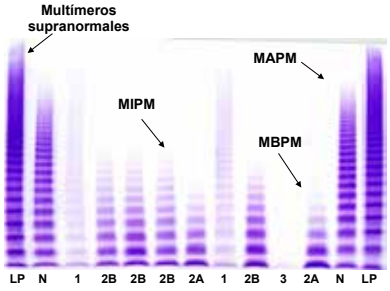


EVW TIPO 2A

Figura 18.14

Aglutinación plaquetar inducida por ristocetina (RIPA) a distintas concentraciones en distintos tipos de EvW.

Se observa que en la EvW tipo 2B se produce aglutinación a muy baja concentración de ristocetina (0,4 mg/mL) a diferencia de lo que ocurre en un sujeto normal o un paciente con EvW tipo 2A. Línea verde: aglutinación plaquetar con 2 mg/mL de ristocetina; Línea roja: aglutinación plaquetar con 1,5 mg/mL de ristocetina; Línea azul: aglutinación plaquetar con 0.4 mg/mL de ristocetina.



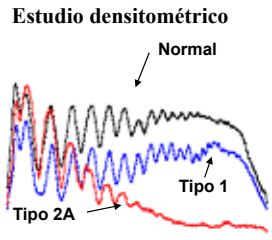


Figura 18.15

Análisis multimérico en gel de baja resolución.

Panel superior: Perfiles multiméricos de los principales tipos y subtipos de EvW. **Panel inferior:** Estudio densitométrico del perfil multímerico de un sujeto normal (línea negra), un paciente con EvW tipo 1 (línea azul) y un paciente con EvW tipo 2A (línea roja). En el tipo 2A se puede observar claramente, tanto en el gel de baja resolución como en el perfil densitométrico, la clara ausencia de multímeros de alto peso molecular (MAPM), los cuales son los más eficientes desde el punto de vista hemostático y no se encuentran en las formas 2A y en algunas 2B. MAPM: Multímeros de alto peso molecular; MIPM: Multímeros de intermedio peso molecular; MBPM: Multímeros de bajo peso molecular;

LP: *Lisado plaquetar;* ***N:*** *Normal;* ***1:*** *EvW tipo 1;* ***2A:*** *EvW tipo 2A;* ***2B:*** *EvW tipo 2B.*

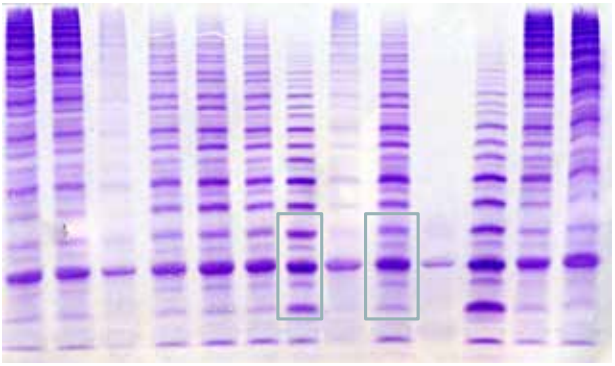


Figura 18.16

Análisis multimérico en gel de alta resolución.

Permite visualizar el grado de proteolisis de la molécula, observando las diferentes bandas integrantes de cada multímero, las cuales varían ostensiblemente en función del tipo o subtipo de EvW. En el cuadro se señala las 5 bandas que forman el multimero. En la EvW tipo 2A y 2B se observa un mayor grado de proteolización por su mayor afinidad al enzima ADAMTS13.

***N:** Normal; **1:** EvW tipo 1: **2A:** EvW tipo 2A; **2B:** EvW tipo 2B.*

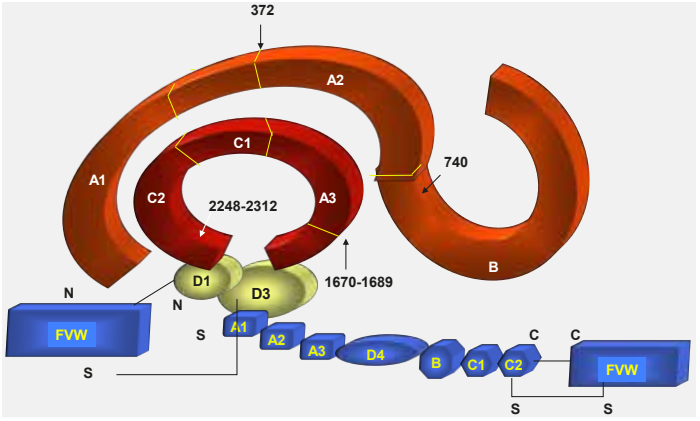


Figura 18.17

Dominio de unión del FVW con el FVIII.

Se representan las zonas del FVW (azul y amarilla) que entran en contacto con la correspondiente del FVIII (roja y naranja).

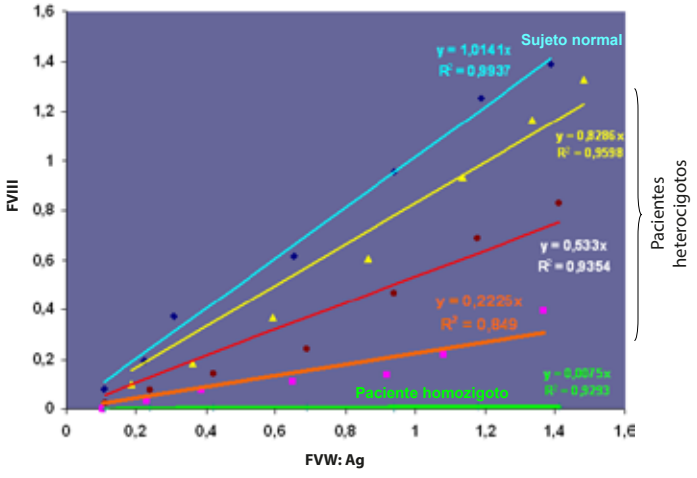


Figura 18.18

Capacidad de unión del FVW al FVIII exógeno normal.

Se realiza inmovilizando el FVW de la muestra problema y ofreciéndole una fuente de FVIII exógeno normal purificado. El FVIII unido se detecta mediante un anticuerpo específico de FVIII conjugado con una enzima. Empleando diluciones seriadas de la muestra control y de la problema se obtienen curvas integrando la relación FVW inmovilizado y FVIII unido, cuya pendiente indica el grado de normalidad de esta propiedad. Obsérvese que no todos los tipos de 2N presentan el mismo grado de defecto, y los pacientes 2N heterocigotos son más difícilmente detectados, esto ocurre más frecuentemente al realizar un estudio familiar.

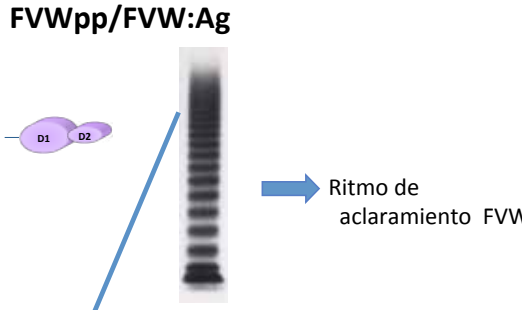


Figura 18.19

Valor de la determinación del propéptido y del cociente FVWpp/FVW:Ag.

La medición del cociente FVWpp/FVW:Ag puede orientar a la existencia de un aclaramiento anormal del FVW del paciente.

Tipo	Descripción
1	Deficiencia cuantitativa parcial del FVW.
3	Deficiencia completa del FVW
2	Deficiencia cualitativa del FVW
2A	↓ Función plaquetar dependiente, ausencia de los MAPM.
2B	↑ Afinidad por GPIb plaquetar, RIPA facilitado.
2M	↓ Función plaquetar dependiente, multímeros normales.
2N	↓ Afinidad por el FVIII (Normandía).

MAPM : multímeros alto peso molecular.

Figura 18.20

Clasificación revisada de la EvW.

Se distinguen dos tipos de trastornos cuantitativos: parcial o tipo1 y total o tipo 3. El tipo 2 incluye todas las formas variantes moleculares con las diferentes particularidades indicadas.

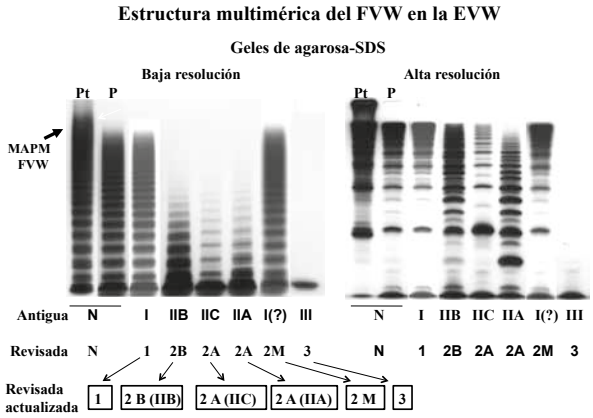

Estructura multimérica del FVW en la EVW
Geles de agarosa-SDS
Baja resolución
Alta resolución
Pt P
Pt P
MAPM
FVW
Antigua N I IIB IIC IIA I(?) III N I IIB IIC IIA I(?) III
Revisada N 1 2B 2A 2A 2M 3 N 1 2B 2A 2A 2M 3
Revisada actualizada 1 2 B (IIB) 2 A (IIC) 2 A (IIA) 2 M 3

Figura 18.21

Análisis multimérico del FVW en la EvW mediante electroforesis en geles de agarosa SDS.

Lisado plaquetario (Pt) y plasmas (P) de sujeto normal (N) y plasmas de pacientes con EvW tipos 1, 2A (IIA), 2A (IIC), 2B (IIB), 2M y 3. Puede verse la equivalencia entre las nomenclaturas previas, antigua y la revisada, así como la revisada actualizada empleada en la actualidad. Empleando geles de baja resolución el plasma normal (N) presenta una serie lineal de multímeros del FVW de distinto tamaño molecular. En el lisado plaquetario (Pt) normal existen multímeros supranormales (flecha gruesa) en comparación con el plasma correspondiente. En el tipo 1 se aprecia una disminución global de todos los multímeros. El tipo 2A se caracteriza por una ausencia de los multímeros de alto peso molecular (MAPM), lo que también ocurre en algunas formas 2B [2B(IIB)]. El tipo 3 muestra una carencia prácticamente total del FVW. En geles de alta resolución, cada multímero presenta un complejo patrón de bandas satélites, cuya proporción relativa varía de acuerdo con el tipo de EvW. Por ejemplo, en el tipo 2A (IIA) la proporción relativa de las bandas satélites se encuentra muy aumentada comparativamente con la del sujeto normal; por el contrario, en la forma 2A (IIC) se aprecia un patrón aberrante de bandas.

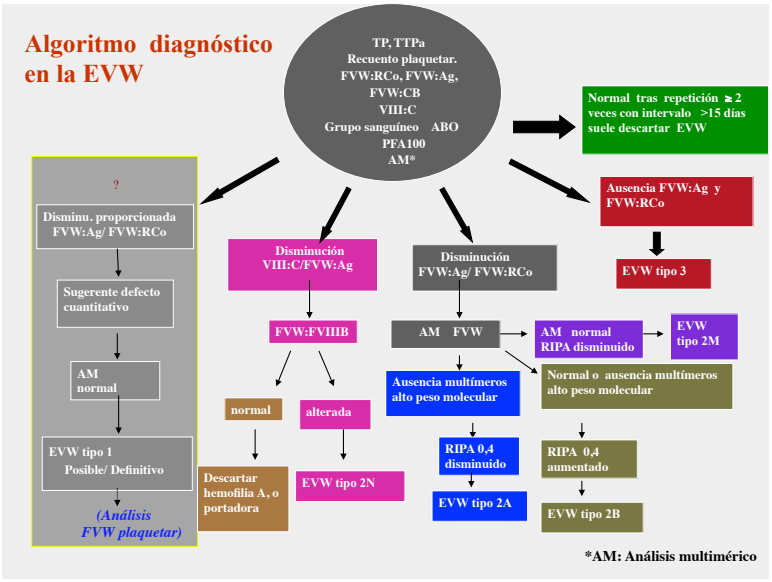


Figura 18.22

Algoritmo diagnóstico de la EvW: pruebas de cribado y confirmación.

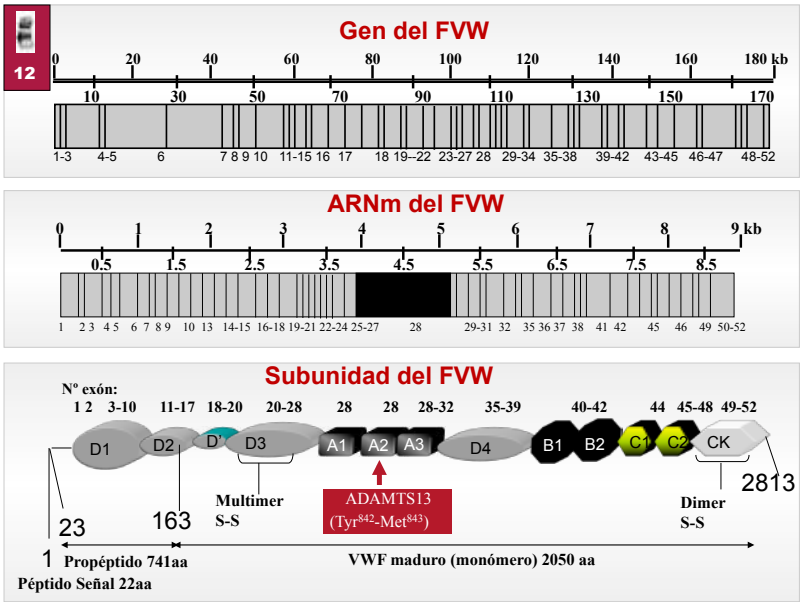


Figura 18.23

Estructura del gen del FVW.

Se compara con el correspondiente ARNm y la molécula precursora.

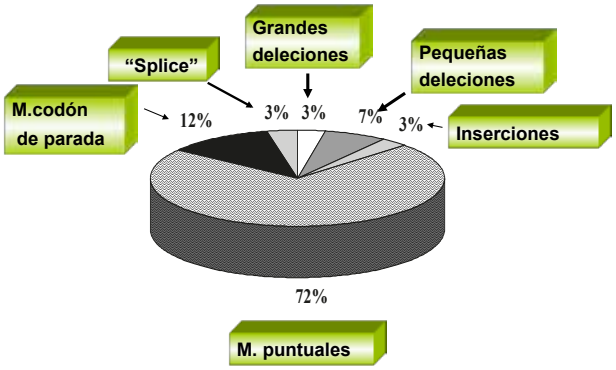


Figura 18.24

Porcentaje de los diferentes tipos de mutaciones causantes de EvW.

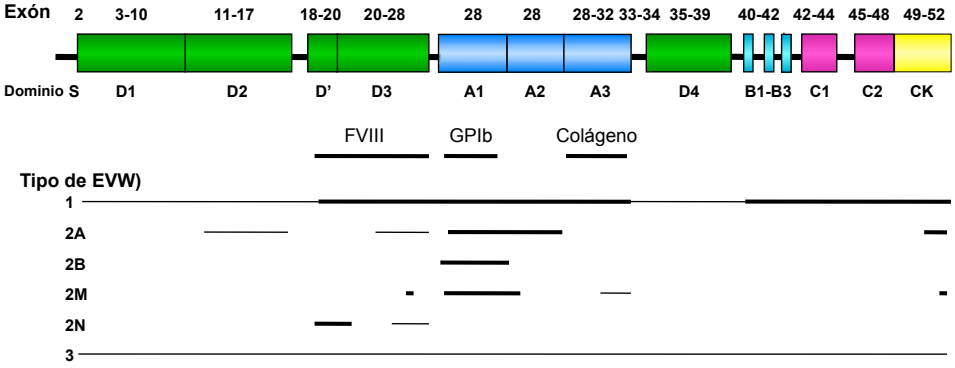


Figura 18.25

Organización de la proteina del FVW, actividades de unión y localización de mutaciones.

El panel de arriba indica los exones del FVW que codifican los dominios de la proteína, junto con los sitios de unión al ligando. El panel de abajo ilustra la localización de las mutaciones en los diferentes tipos de EvW. Las líneas anchas indica la posición aproximada de los exones donde las mutaciones son más prevalentes, y las líneas más estrechas indican los exones con mutaciones de frecuencia más baja. Las mutaciones que causan EvW tipo 2 afectan a la función del FVW y se agrupan en dominios primariamente interrumpidos por mutaciones "missense" (cambio nucleotídico que da lugar a un cambio aminoacídico).

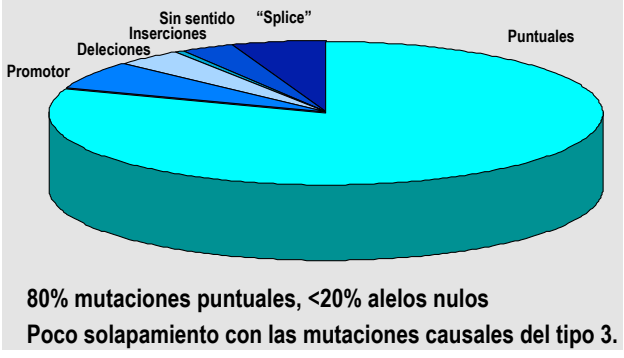


Figura 18.26

Tipos de mutaciones en la EvW tipo 1.

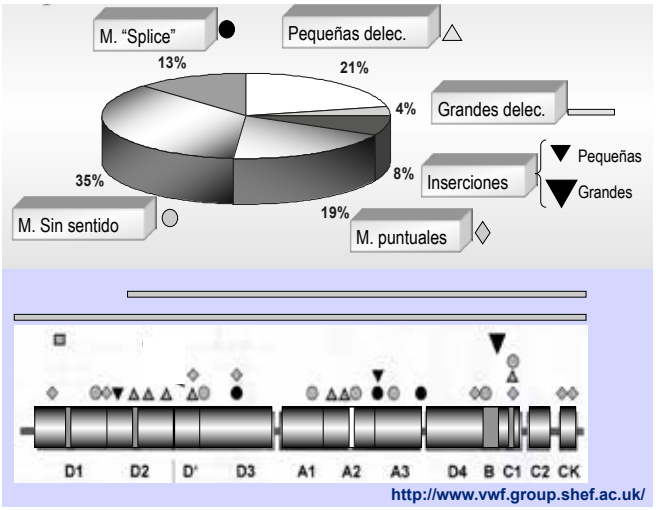


Figura 18.27

Porcentaje de los diferentes tipos de mutaciones causantes de EvW tipo 3.

Criterios diagnósticos mínimos:

Puntuación hemorrágica (*Bleeding score*)↑, y FVW:Co < 30 U

Tratamiento farmacológico:

Acetato de desmopresina (DDAVP)

➔ Recomendable test previo.

Fármacos antifibrinolíticos

Sellos de fibrina

Tratamiento sustitutivo: Concentrados de FVW y F

Haemate P, Fandhi y Wilate

➔ Cuando no respuesta, contraindicación para DDAVP o riesgo trombótico.

Figura 18.28

Tratamiento de la EvW. Recursos terapéuticos.

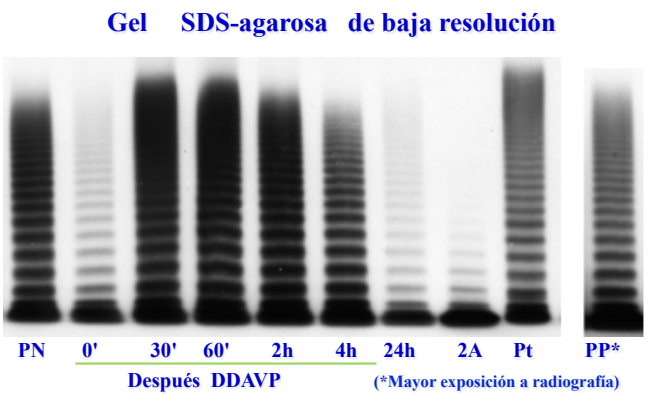


Figura 18.29

Respuesta al tratamiento con DDAVP en la EvW tipo 1.

El interés principal de su administración es el terapéutico, al inducir una liberación del FVW tisular al plasma elevando su nivel 3-5 veces el valor basal dentro de los 30-60 minutos después de su administración. Se suele determinar: PFA100, TTPA, FVIII:C, FVW:Ag, FVW:RCo (basal, 30 minutos, 1, 2 , 4, y 6 horas, si es posible) [10]. En general en los pacientes respondedores su efecto dura al menos de 6-8 horas. Permite caracterizar mejor el tipo de EvW, y sobre todo el grado de respuesta y su duración con fines terapéuticos, por lo que se debe incluir en la exploración diagnóstica de la enfermedad

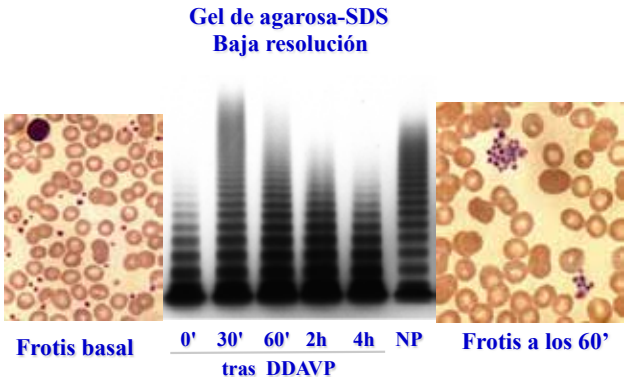


Figura 18.30

Respuesta al tratamiento con DDAVP en la EvW tipo 2B.

Autorradiografía de análisis multimérico en gel de baja capacidad resolutiva del FVW en plasma de paciente con EvW tipo 2B (debida a la mutación V1316M) antes y después de la infusión de DDAVP. Después de la infusión, se aprecian muy transitoriamente multímeros de mayor tamaño que los presentes en condiciones basales. Asimismo, tras el DDAVP se aprecian en el frotis agregados plaquetares no presentes en condiciones basales.

- No respuesta
- Aclaramiento ↑ del FVW y FVIII liberados
  (↑ FVWpp/FVW:Ag)
- El tratamiento prolongado puede ser difícil
- Taquifilaxia
- Efecto antidiurético y otros efectos secundarios
- En EVW 2N $t_{1/2}$ del FVIII puede ser corta
- Contraindicaciones: enfermedad cardiovascular franca, niños < 2 años, RIPA facilitado (EVW 2B).

Figura 18.31

Limitaciones en el uso del DDAVP en la EvW.

Tipo de hemorragia	Dosis (UI/Kg)	Nº infusiones	Objetivos
Cirugía* mayor	40 – 60	1 cada 24-48 h	FVIII:C > 80-100 UI/dL los dos primeros días Luego > 50 los días siguientes hasta cicatrización completa
Cirugía menor y cesárea	30 – 60	1 cada 24-48 h	> 30 UI/dL 5-7 días
Extracción dentaria	20 – 40	Única	> 30- 50 UI/dL. Nuevas dosis según necesidad.
Parto y anestesia epidural	30 - 40	Única	> 50UI/dL Nuevas dosis según necesidad.
Hemorragia espontánea o postraumática	20 – 40	Única	> 30-50 UI/dL. Nuevas dosis según necesidad

Dosis orientativa (Farmacocinética). * Depende del tipo de cirugía.

Figura 18.32

Dosis de concentrados de FVW y FVIII y pautas recomendadas en el tratamiento sustitutivo de la EvW.

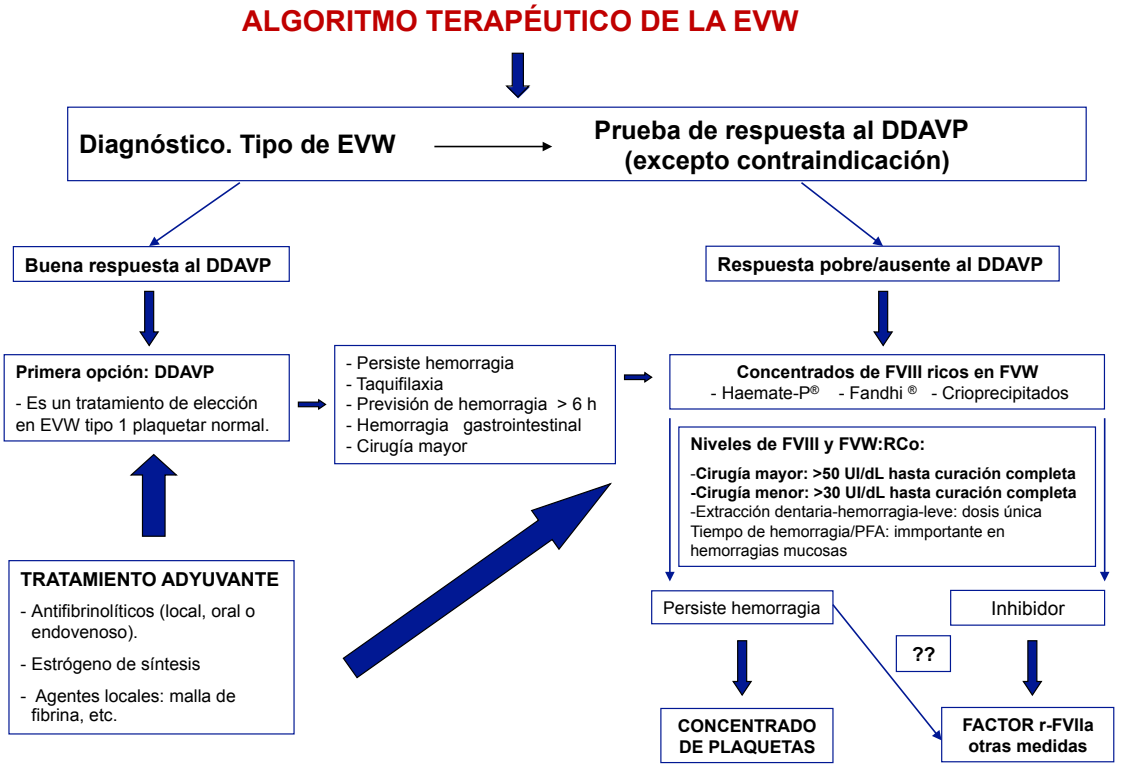

ALGORITMO TERAPÉUTICO DE LA EVW
Diagnóstico. Tipo de EVW
Prueba de respuesta al DDAVP (excepto contraindicación)
Buena respuesta al DDAVP
Respuesta pobre/ausente al DDAVP
Primera opción: DDAVP
- Es un tratamiento de elección en EVW tipo 1 plaquetar normal.
- Persiste hemorragia
- Taquifilaxia
- Previsión de hemorragia > 6 h
- Hemorragia gastrointestinal
- Cirugía mayor
Concentrados de FVIII ricos en FVW
- Haemate-P® - Fandhi ® - Crioprecipitados
Niveles de FVIII y FVW:RCo:
-Cirugía mayor: >50 UI/dL hasta curación completa
-Cirugía menor: >30 UI/dL hasta curación completa
-Extracción dentaria-hemorragia-leve: dosis única
Tiempo de hemorragia/PFA: immportante en hemorragias mucosas
TRATAMIENTO ADYUVANTE
- Antifibrinolíticos (local, oral o endovenoso).
- Estrógeno de síntesis
- Agentes locales: malla de fibrina, etc.
Persiste hemorragia
Inhibidor
??
CONCENTRADO DE PLAQUETAS
FACTOR r-FVIIa otras medidas

Figura 18.33

Algoritmo terapéutico de la EvW.

ARTÍCULOS RECOMENDADOS

1. Batlle J, Altisent C, Aznar-Lucea, Jiménez-Yuste V, Lucía JF, Núnez R. Tratamiento de la enfermedad de von Willebrand en España. Documento consenso. Haematologica/edición española, 2012; 97 3): 5-24.
2. Batlle J, López-Fernández MF, Fraga EL, Trillo AR, Pérez-Rodríguez MA. Von Willebrand factor/factor VIII concentrates in the treatment of von Willebrand disease. Blood Coagul Fibrinolysis 2009; 20:89-100.
3. Batlle J, Pérez-Rodríguez A, López-Fernández MF. Clasification of VWD. En: Federici A, Lee C, Berntorp E, Lillicrap D, Montgomery B (eds.). Von Willebrand disease: basic and clinical aspects. Oxford: Blackwell Publishing; 2011: 74-85.
4. Batlle J, Perez-Rodriguez A, Pinto JC, Fraga EL, Rodriguez-Trillo A, Lopez Fernandez M. Diagnosis and management of von Willebrand disease in Spain.Semin Thromb Hemost 2011; 37:503-10.
5. Castaman G, Lethagen S, Federici AB, Tosetto A, Goodeve A, Budde U et al.Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD Blood 2008; 111:3531-9.
6. Favaloro EJ. Toward a new paradigm for the identification and functional characterization of von Willebrand disease. Semin Thromb Hemost 2009; 35:60-75.
7. Federici AB, Canciani MT. Clinical and laboratory versus molecular markers for a correct classification of von Willebrand disease. Haematologica 2009; 94:610-5.
8. Goodeve A, Schneppenheim R. Molecular diagnosis of von Willebrand disease: the genotype. En: Federici A, Lee C, Berntorp E, Lillicrap D, Montgomery B (eds.). Von Willebrand disease: basic and clinical aspects. Oxford: Blackwell Publishing; 2011: 114-126.
9. Goodeve A, Schneppenheim R. Molecular diagnosis of von Willebrand disease: the genotype. En: Federici A, Lee C, Berntorp E, Lillicrap D, Montgomery B (eds.). Von Willebrand disease: basic and clinical aspects. Oxford: Blackwell Publishing; 011: 114-126.
10. Montgomery R, Haberichter S. Von Willebrand factor structure and function. En: Von Willebrand disease. Basic and clinical aspects. Federici A, Lee C, Berntorp E, Lillicrap D, Montgomery R. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011: 30-48.
11. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). Haemophilia 2008; 14:171-232.
12. Pérez-Rodríguez A, García-Rivero A, Lourés E, López-Fernández MF, Rodríguez-Trillo A, Batlle J. Autosomal dominant C1149R von Willebrand disease: phenotypic findings and their implications. Haematologica 2009; 94:679-86.
13. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost 2006; 4:2103-14.
14. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). J Thromb Haemost 2006;4:766-73.

Bloque 9

Otras coagulopatías poco frecuentes

CAPÍTULO **19**

OTROS DÉFICITS

Carmen Sedano

- Introducción
- Prevalencia
- Sospecha diagnostica
- Pruebas diagnosticas de laboratorio
- Estudio genético
- Manifestaciones clínicas
- Tratamiento
- Figuras
- Artículos recomendados

INTRODUCCIÓN

Dentro de las alteraciones congénitas y hemorrágicas de los factores de la coagulación, se conocen como "otras coagulopatias congénitas poco frecuentes" a los déficits de Fibrinógeno, FII, FV, FVII, FX, FXI, FXIII y a los déficits combinados de FV + FVIII y de los factores vit-K dependientes. Comprenden el 3-5% del total de dichas alteraciones; el 95-97% restante lo ocupan la Hemofilia A, B y la enfermedad de Von Willebrand.

A nivel internacional se conocen como *Rare Bleeding Disorders* (RBDs) y también como *Rare Inherited Coagulation Disorders* (RICDs).

Ocurren como consecuencia de alteraciones genéticas de los factores de coagulación o de proteínas relacionadas con su biosíntesis y/o secreción.

Se transmiten de forma autosómica recesiva, a excepción de la disfibrinogenemia que se hereda de forma autosómica dominante, y pese a su escasa incidencia, si no se diagnostican y tratan de forma adecuada, pueden dar lugar a hemorragias graves que en determinadas circunstancias ponen en peligro la vida del paciente (Figura 19.1).

Los déficits de FXII, FFletcher (PK) y FFitzgerald (HK), al no tener complicaciones hemorrágicas, no se incluyen en este capítulo.

PREVALENCIA

No se conoce con exactitud la prevalencia real de estos trastornos ya que en general se tiende a comunicar únicamente los casos graves y peculiares, pero existe un amplio grupo de pacientes, sobre todo heterocigotos, asintomáticos o con muy poca clínica hemorrágica, que pueden pasar desapercibidos y no están diagnosticados. Se estima que puede haber entre 1/500.000 y 1/ 2.000.000 de habitantes, según los diferentes déficits. Los más prevalentes son el déficit de FVII y FXI y los más infrecuentes son los déficits de FII, FXIII y el déficit combinado FV+FVIII.

Su distribución es variable; es más habitual en países donde los matrimonios consanguíneos no son excepcionales y también, como en el caso del déficit de FXI, donde hay amplias comunidades judías, sobre todo ashkenazi, o como en el déficit combinado de FV+FVIII, que es más frecuente en países mediterráneos e Iran (Figura 19.2).

En lugares donde los matrimonios consanguíneos son frecuentes la prevalencia se incrementa en 10-20 veces.

En ciertas comunidades de Iran, el déficit combinado de FV+FVIII llega a ser de 1/100.000.

SOSPECHA DIAGNÓSTICA

La sospecha de padecer alguno de éstos déficit, se plantea ante una historia clínica familiar o personal de sangrado y/o la alteración de alguna de las pruebas de hemostasia.

El estudio debe iniciarse con un interrogatorio minucioso, sobre todo de perfil hemorrágico, tanto familiar como personal, en el que es importante tener en cuenta la percepción subjetiva del paciente. La exploración en busca de señales de diátesis hemorrágica es un complemento necesario así como la realización de las pruebas de laboratorio oportunas.

Una vez diagnosticado el déficit se debe completar el estudio familiar (Figura 19.3).

La respuesta a traumatismos previos, cirugía y extracciones dentales si las hubiera, así como antecedentes de anemia por déficit de hierro, o transfusiones previas son una excelente fuente de información. Es necesario investigar otros datos tales como hábitos alimenticios, tratamiento antibiótico, enfermedad hepática, etc. que puedan orientar hacia déficits adquiridos.

PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio que orientan primero y luego confirman estos trastornos son sencillas y están disponibles en todos los laboratorios de hemostasia. Son el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de trombina y fibrinógeno. Según las alteraciones encontradas, será necesario confirmar la sospecha mediante la dosificación individualizada de los factores implicados en la prueba, que clasificará la gravedad del déficit. Una excepción es el déficit de FXIII, donde las pruebas iniciales no están alteradas y será la determinación del factor la única prueba diagnostica. También existen déficits combinados de dos o más factores de coagulación, como son el déficit de FV+FVIII y de FvitK-dependientes.

Los análisis de inmunoensayo que determinan el nivel antigénico del factor deficitario, distinguen el tipo I, déficit cuantitativo, y el tipo II, déficit cualitativo, y complementan el estudio (Figura 19.4).

El Fg se debe determinar por el método de Clauss.

El tiempo de trombina es muy sensible en las alteraciones del Fg.

La determinación por métodos coagulometricos de la actividad funcional de los factores, siempre es necesaria para establecer el diagnostico del déficit.

La determinación antigénica por inmunoensayo es aconsejable, sobre todo en el estudio del Fg y FII, para detectar las anomalías cualitativas.

Es necesario descartar los déficits adquiridos (los más frecuentes son los de FvitK-dependientes), así como la presencia de inhibidores. Se debe prestar especial atención a prematuros y neonatos con sospecha de déficit congénito de alguno de los factores vit-K dependientes, ya que el déficit habitual que existe en los primeros momentos de vida, puede dificultar la interpretación correcta de los resultados.

Hay que estar muy vigilantes ante recién nacidos con hemorragia del SNC o del cordón umbilical sin causa justificable y con pruebas básicas de coagulación normales, porque en los déficits de FXIII es frecuente esta complicación.

El fenotipo biológico se clasifica, en función de la actividad coagulante encontrada en el plasma, como:

- grave, cuando hay menos del 1% del factor deficitario, excepto en el caso del FXIII que es menor de 5% y del fibrinógeno, que es menor de 0,1g/L .
- moderado, cuando el factor deficitario está entre el 1-10%, 5-10% en el caso del FXIII y 0,1-0,5 g/L en el caso del fibrinógeno.
- leve, cuando el factor deficitario es superior a 10%, incluido el FXIII, o mayor de 0,5 g/L en el caso del fibrinógeno.

El déficit del fibrinógeno cuando es inferior a 0,1 g/L se conoce como afibrinogenemia y por encima de 0,1-0,2 g/L, según diferentes autores, hipofibrinogenemia. Publicaciones de reciente aparición proponen ampliar el rango de déficit moderado de FXIII desde el 5% hasta el 30%.

Publicaciones de reciente aparición proponen ampliar el rango del déficit moderado de FXIII desde 5% hasta 30%.

Se denomina de tipo I cuando hay una reducción similar, tanto por pruebas funcionales como por inmunoensayo, del factor afecto, lo que ocurre en la mayoría de los pacientes.

Se denomina de tipo II cuando el defecto es cualitativo, es decir la actividad funcional es baja o indetectable mientras que el nivel antigénico es normal o aumentado. Dentro de este grupo, las disfibrinogenemias y las disprotrombinemias, son las más frecuentes; también hay proteínas disfuncionales del resto de los factores, pero son más raras (Figura 19.5).

El Registro Europeo de RBD creado en 2007, clasifico al 19% de los pacientes como graves, al 20% como moderados y al 61% como leves. Ninguno de los pacientes con déficit de FII o FV+FVIII estudiados, tuvieron fenotipo de laboratorio grave.

La afibrinogenemia, y los déficits graves de FX y FXIII, son los que tienen las manifestaciones hemorrágicas más graves.

Asociado al déficit de FXI se ha descrito déficit de Factor Von Willebrand, que puede potenciar el riesgo hemorrágico.

ESTUDIO GENÉTICO

El estudio del origen genético de estos déficits, que es de gran ayuda para un consejo eugenésico, muestra que generalmente se deben a mutaciones en los genes que codifican los correspondientes factores de coagulación, a excepción de los déficits de FV+FVIII que se caracteriza por la mutación en los genes que codifican las proteínas relacionadas con el transporte

intracelular de estos factores, y del déficit de los FvitK-dependientes, caracterizado por la alteración en los genes que codifican los enzimas relacionados con las modificaciones postranslacionales de estos factores y el metabolismo de la vit K.

En muchos de los casos se deben a mutaciones únicas y en aproximadamente el 10-20% de los pacientes no se ha identificado la mutación responsable (Figura 19.6).

La ausencia completa del factor probablemente sólo ocurre en las grandes delecciones y mutaciones "nonsense". Las mutaciones "null" generalmente se asocian con niveles muy bajos o indetectables del factor y manifestaciones clínicas graves. Las mutaciones "missense", muy frecuentes, tienen un perfil hemorrágico menos homogéneo, ya que en ocasiones se acompañan de déficit grave y en otras de déficit parcial y clínica hemorrágica moderada o leve. Estas mutaciones en algunas ocasiones, como ocurre en el caso del Fg, dan lugar a proteínas mutantes que se asocian a fenotipos trombóticos.

Los pacientes homocigotos y doble heterocigotos son mas frecuentes en poblaciones donde los matrimonios consanguíneos son habituales.

Las manifestaciones hemorrágicas que presentan las personas afectas son muy heterogéneas y en general menos frecuentes y graves que en la hemofilia. La correlación entre el genotipo y el fenotipo biológico y clínico no siempre es el esperado, pero de forma general, los pacientes homocigotos o doble heterocigotos tienen un fenotipo de laboratorio grave y suelen presentar clínica hemorrágica significativa, mientras que los heterocigotos se relacionan mas frecuentemente con fenotipo hemorrágico leve o son asintomático que sólo sangran ante provocaciones externas; sin embargo también es muy importante conocerlos, porque traumatismos o procedimientos invasivos, aunque no sean particularmente agresivos (utilización de fórceps en el parto, anestesia epidural, radiología intervencionista, cirugía y otros), pueden provocar hemorragias importantes que se pueden evitar con un tratamiento adecuado.

Se piensa que la variación interindividual que puede existir en el fenotipo hemorrágico de los individuos afectados se puede atribuir en parte a la heterogeneidad molecular no bien conocida todavía (Figura 19.7).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es importante recordar que no todos los pacientes manifiestan siempre el mismo comportamiento hemorrágico a pesar de tener idénticos diagnósticos de laboratorio, situaciones

clínicas y pertenecer a una misma familia, sugiriendo que puede haber otros factores modificadores genéticos y de otro tipo que pueden influir.

Según se recoge en la base de datos de "The European Network of Rare Bleeding Disorders", el espectro de presentación de las manifestaciones hemorrágicas, varia mucho según el déficit pero al menos el 70-80% de los pacientes con déficit severo, el 10% con déficit moderado y sólo el 3% de los leves han tenido al menos un episodio de sangrado espontáneo calificado como importante y a edad temprana. En la afibrinogenemia, y el déficit grave de FX y FXIII mas del 80% de los pacientes afectos tuvieron por lo menos 1 hemorragia espontánea importante, aunque muchos presentaron entre 3-4 episodios a lo largo de la vida y ninguno de los pacientes fue asintomático. Por el contrario, en el déficit de FXI, incluso en su forma mas grave, el 40% de los pacientes fue asintomático.

En la afibrinogenemia las manifestaciones hemorrágicas son de severidad variable alternando unas que pueden ser muy graves, como las de cordón umbilical o SNC, con largos periodos sin problemas. Se ha advertido una mayor incidencia de abortos. En la hipofibrinogenemia el fenotipo hemorrágico es mas leve. En las disfibrinogenemias, es impredecible, aunque más del 50% son asintomáticos. También se han descrito episodios trombóticos tanto en la disfibrinogenemia como en la afibrinogenemia.

El déficit de FII es el más infrecuente y no se han descrito casos de ausencia completa del factor. En los déficits graves las hemorragias pueden ser importantes. Los pacientes con disprotrombinemias suelen presentar fenotipo hemorrágico leve o moderado.

En el déficit de FV las hemorragias graves suelen ocurrir en pacientes con niveles inferiores al 1%, aunque tampoco son raras las hemorragias espontáneas en pacientes con niveles entre el 1 y 10%.

En el déficit de FVII la predisposición hemorrágica es muy variable y en muchos casos no guarda relación con el grado del déficit; a veces pacientes con niveles indetectables son asintomáticos y hay algunos casos que debutan con una hemorragia intracraneal en el nacimiento. Este déficit no protege de posibles episodios tromboembólicos, aunque tampoco esta claro que los favorezca.

El déficit de FX en su forma severa es una de las coagulopatias mas graves tratadas en este capitulo, mientras que las formas leves suelen ser asintomáticas.

En el déficit de FXI, aunque las menorragias son habituales, otros sangrados espontáneos no son frecuentes; suelen ocurrir cuando son provocados por procedimientos invasivos y

particularmente en zonas donde la actividad fibrinolítica es mayor, como la cavidad oral o el aparato genitourinario; su importancia puede variar de un paciente a otro e incluso en la misma persona en distintas épocas. Se han descrito episodios trombóticos, aun sin relación con la infusión de concentrado del factor.

En el déficit de FXIII, sobre todo con fenotipo de laboratorio grave, las hemorragias severas son más frecuentes que en los restantes déficits y se pueden manifestar desde el nacimiento. La hemorragia de cordón umbilical puede ocurrir hasta en un 80% de los casos y la intracraneal en el 25% de los pacientes. Ante esta posibilidad, tanto en niños como en mujeres con riesgo de aborto u otros pacientes con riesgo hemorrágico, se recomienda mantener una profilaxis mensual a largo plazo.

En el déficit de FV+FVIII, cuyos niveles suelen oscilar entre 5 y 30 %, las manifestaciones hemorrágicas son en general moderadas o leves.

En el déficit de FvitK-dependientes, las hemorragias en algunos casos pueden ser graves y manifestarse desde el nacimiento; las mas graves pueden dar lugar a alteraciones esqueléticas similares a las descritas en la embriopatia por dicumarinicos (Figura 19.8).

Las hemorragias mucocutaneas son las que aparecen con mayor frecuencia en la mayoría de los pacientes en cualquiera de los déficits, y en las mujeres en concreto y sobre todo en el déficit de FXI, la menorragia. Se han descrito abortos espontáneos hasta en un 18% de las mujeres con déficits graves de cualquiera de los factores y sobre todo en la afibrinogenemia y déficit de FXIII.

La edad de aparición temprana de los primeros síntomas hemorrágicos guarda, en muchos casos, una correlación con la gravedad del fenotipo encontrado. La mayoría de los pacientes con déficit moderado no sangran en etapas tempranas de la vida y las hemorragias de cordón umbilical y SNC, las más graves, que se dan con más frecuencia en la afibrinogenemia y en los déficits de FX y FXIII, pueden manifestarse desde los primeros momentos de vida. Es muy importante que los neonatos que presenten hemorragias inexplicadas sean estudiados urgentemente ante la posibilidad de sufrir estos trastornos.

TRATAMIENTO

Los recursos terapéuticos con los que se cuenta en estos déficits para afrontar las hemorragias, son más limitados que en la Hemofilia o en la enfermedad de Von Willebrand y las

recomendaciones terapéuticas, dada la infrecuencia de los casos y por tanto la menor experiencia que se tiene, no son tan potentes.

Salvo en las hemorragias leves, sobre todo mucocutáneas, donde se puede tratar de controlar con otros fármacos hemostáticos, como los antifibrinoliticos, la opción terapéutica más aconsejable, es el concentrado del factor deficitario. Sin embargo no en todos los déficits se dispone de este producto, como seria lo deseable, y entonces hay que recurrir a otros hemoderivados, tales como los concentrados de complejo protrombinico (CCP), crioprecipitado o plasma fresco congelado (PFC) (Figura 19.9).

El crioprecipitado y PFC proceden de los Bancos de Sangre y de acuerdo con la legislación vigente de nuestro país deberán haber sido sometidos a métodos de inactivación viral (cuarentena o fotoinactivación con azul de metileno). La actividad de los factores de coagulación en el PFC tras este procedimiento se mantiene generalmente por encima del 80%, salvo el Fg que puede descender al 65-80% (Figura 19.10).

Cuando existe factor recombinante, como es el caso del déficit de FVII, este es el producto de elección. Hay también concentrado de FXIII recombinante en tramites de aprobación por las autoridades sanitarias.

Es necesario ser cautos al utilizar los concentrados de FVII, FXI, Fg y CCP debido al riesgo trombogénico asociado a su uso en pacientes con otros factores de riesgo añadidos (Figura 19.11).

Todos estos productos tienen como objetivo parar la hemorragia y mantener la hemostasia alcanzada, sin embargo no están exentos de inconvenientes. Entre los más reseñables, en el caso del PFC, son la sobrecarga de volumen, la hemólisis y las reacciones alérgicas; y cuando se utilizan los concentrados de FVII, FXI, Fg y CCP, el riesgo de trombosis, sobre todo en aquellos pacientes con otros factores predisponentes. Otro riesgo que debe tenerse en cuenta en todos los hemoderivados es la infrecuente pero no imposible transmisión vírica, a pesar de estar hoy en día muy controlada gracias a los métodos de inactivación viral.

También pueden aparecer inhibidores específicos de la proteína deficitaria, aloanticuerpos, muchas veces de difícil manejo y que hay que diferenciar de los autoanticuerpos, que pueden aparecer de forma espontánea o secundaria a distintas enfermedades, generalmente de etiología inmune.

Para decidir la dosis y duración del tratamiento es importante valorar el grado del déficit, el nivel hemostático necesario, que puede ser más elevado según la gravedad de la hemorragia o del procedimiento quirúrgico y la vida media plasmática del factor a infundir.

En general, ante una hemorragia espontánea se debe mantener el tratamiento hasta el cese completo de la misma; en el caso de cirugía menor, dos o tres días suelen ser suficientes para controlar el proceso y en cirugía mayor, hasta su resolución.

Es precisa una estrecha monitorización por parte del laboratorio, mediante la dosificación del factor deficitario, para mantener los niveles requeridos todo el tiempo necesario.

No sólo se debe recurrir al tratamiento ante procesos hemorrágicos activos; también se debe aplicar una profilaxis adecuada para prevenirlos en diferentes circunstancias, como por ejemplo las exploraciones intervencionistas, intervenciones quirúrgicas, partos, neonatos afectos así como ante el riesgo de abortos. En el caso de hemorragia graves que pueden dejar secuelas, como SNC y otras, la profilaxis debe continuar tras el tratamiento de la fase aguda (Figura 19.12).

La historia personal y familiar hemorrágica y la respuesta clínica a tratamientos previos, si los hubiera, son una excelente información para aplicar la dosis y frecuencia de administración más conveniente

Un nivel hemostático superior a 10% de la actividad funcional del factor deficitario y de 0,2 g/L de Fg, reduce significativamente la posibilidad de una hemorragia grave espontánea. Este nivel parece que puede ser el más razonable cuando las circunstancias aconsejan mantener una profilaxis una vez pasada la fase aguda de la hemorragia. Por encima de 30% raramente se producen sangrados de forma espontánea si no existe un desencadenante.

En los déficist de fibrinógeno se utiliza el concentrado plasmático de fibrinógeno y como alternativa puede utilizarse el crioprecipitado o PFC. En hemorragias graves, el nivel de Fg debe mantenerse por encima de 1 g/L. El concentrado no debe asociarse con fármacos antifibrinolíticos debido a su potencial trombogénico. En situaciones en las que ha habido hemorragias de riesgo vital que pueden ser recurrentes, se debe valorar la opción de mantener una profilaxis cada una o dos semanas, manteniendo los niveles de fibrinógeno por encima de 0,5g/L. Se ha advertido una mayor incidencia de abortos en el primer trimestre del embarazo por lo que hay autores que recomiendan hacer profilaxis durante el mismo. En pacientes con Disfibrinogenemia si la clínica hemorrágica hace necesaria la reposición de fibrinógeno, se debe valorar con cuidado el riesgo trombótico añadido, tanto del paciente como de la situación, y considerar el uso de HBPM de forma profiláctica.

En el déficit de FII no existe concentrados específicos.

En el déficit de FV tampoco hay concentrados específicos. Teniendo en cuenta que las plaquetas también contienen FV, sólo en caso de no controlar suficientemente el episodio hemorrágico con PFC, se debe añadir concentrados de plaquetas, ya que existe el riesgo de inducción de anticuerpos antiplaquetarios que imposibilite este uso en futuros tratamientos.

En el déficit de FVII, el producto recombinante es el tratamiento de elección, solo o asociado a antifibrinoliticos. Cuando las manifestaciones hemorrágicas son graves y precoces hay autores que recomiendan mantener profilaxis tres veces por semana durante un tiempo.

Para el tratamiento del déficit de FX se dispone de concentrado plasmático de FX de pureza intermedia, el cual contiene también FIX. Es importante la estrecha monitorización de laboratorio, evitando superar los niveles de FIX en más del 50% debido al riesgo trombogénico de este producto. Otras opciones son CCP o PFC.

En el déficit de FXI cuando es leve o moderado y la hemorragia es mucocutanea, sobre todo de cavidad oral o menorragia, la administración de antifibrinoliticos puede ser suficiente para controlar el episodio. Cuando se trata de otras hemorragias o de cirugía, se utiliza concentrado de factor XI o PFC. El uso del concentrado, debido a su potencial efecto trombogénico, debe ser valorado cuidadosamente en pacientes con riesgos sobreañadidos y no sobrepasar niveles por encima de 70 UI/dl así como evitar el tratamiento concomitante con acido tranexamico. Siempre que se conozca el estudio genético, en pacientes homocigotos con mutación Glu 117 stop, no debe utilizarse el concentrado ya que hasta 1/3 de los estudiados han desarrollado inhibidor.

En el déficit de FXIII para su tratamiento se utiliza el concentrado plasmático de FXIII y un tratamiento alternativo puede ser PFC; también se puede utilizar crioprecipitado. Recientemente ha finalizado un ensayo clínico con un concentrado recombinante que esta pendiente de aprobación por las autoridades sanitarias. Dada la frecuencia y gravedad de las hemorragias y sus complicaciones, que pueden ocurrir desde el nacimiento, así como la larga vida media del FXIII, se debe contemplar la aplicación de una profilaxis mensual a largo plazo.

En el déficit combinado de FV+FVIII, el concentrado de FVIII y PFC son los hemoderivados de elección. Otra opción en vez del FVIII es el DDAVP.

En los déficits combinados de factores vitaminoK dependientes, la vitamina K oral o parenteral es el tratamiento de elección. Sólo en casos excepcionales de escasa o nula respuesta a este producto, se administrara CCP o PFC (Figura 19.13).

Se deben evitar los fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos, que interfieren con el funcionalismo plaquetario (Figura 19.14).

Las dosis recomendadas siempre se deben ajustar individualmente según las determinaciones de laboratorio realizadas in vitro.

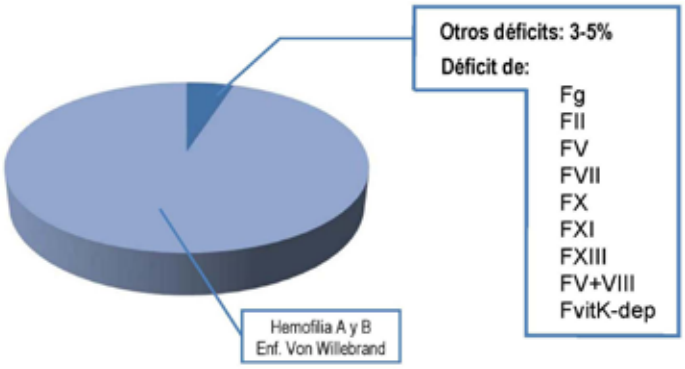
Otros fármacos hemostáticos disponibles, para tratar estos déficits, son los antifibrinolíticos. Pueden elegirse como primera opción ante hemorragias mucocutaneas leves y para prevenir o tratar el sangrado relacionado con las exodoncias, o también en combinación con los concentrados. El más usado es el acido tranexamico ya que desde el punto de vista farmacológico es 10 veces más potente que el ácido epsilon-aminocaproico (EACA) y tiene una vida media mas prolongada.

Su administración se puede realizar tanto por vía oral a dosis de 25 mg/kg cada 8-12 horas o intravenosa a dosis de 10 mg/kg. En el caso del EACA, la dosis es de 40-60 mg/kg cada 4-6 horas.

No deben utilizarse en casos de hematuria por la posibilidad de facilitar coágulos de fibrina en la luz de los uréteres y desencadenar cólicos nefríticos. Tampoco deben ser utilizados en hemorragias subaracnoideas porque pueden inducir vasoespasmo e ictus isquémico, ni en pacientes con factores trombogénicos, asociado a CCP y concentrado de factor XI y Fg.

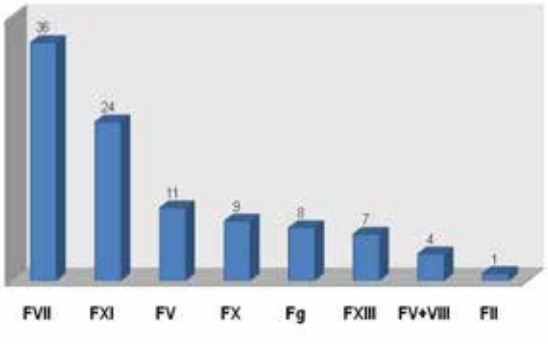
Además están disponibles los hemostáticos tópicos, como son los adhesivos de fibrina, que se utilizan cada vez con más frecuencia en diferentes situaciones, sobre todo quirúrgicas; y los estrógenos conjugados, como opción en las menorragias crónicas, solos o asociados a los antifibrinoliticos. En mujeres con déficit de FXI y menorragias importantes que no se controlan con otras opciones, el DDAVP solo o asociado a antifibrinoliticos, por vía subcutánea o intranasal, puede ser otra alternativa a valorar.

En estos déficits aquí descritos todavía hay temas importantes por resolver y una buena formula para afrontarlos es participando en los registros internacionales para tener identificados a todos los pacientes con estas coagulopatias congénitas menos frecuentes con el fin de conocer su distribución real en el mundo y obtener la máxima información biológica, clínica, genética y terapéutica que permita elaborar guías potentes basadas en la evidencia que ayuden a su diagnostico y tratamiento.



Fg: Fibrinogeno, **FII**: Factor II, **FV**: Factor V, **FVII**: Factor VII, **FX**: Factor X, **FXI**: Factor XI, **FXII**: Factor XII, **FXIII**: Factor XIII, **FV+FVIII**: Factores V+VIII, **FvitK-dep**: Factores vitaminoK-dependientes

Figura 19.1
Coagulopatías congénitas hemorrágicas



Déficit	Frecuencia
Fg	1/1 millon
FII	1/2 millon
FV	1/1 millon
FV+VIII	1/1 millon
FVII	1/500.000
FX	1/1 millon
FXI	1/1 millon
FXIII	1/2 millon
FvitK-dep	1/2-3 millon

Figura 19.2
Prevalencia.

Figura 19.3
Sospecha diagnóstica.

TP	TTP	TT	Fg	Dosificación factores
↑	N	N	N	FVII ↓
N	N↑	N	N	FXI ↓
↑	↑	N	N	FII, FV, FV+VIII, FX ↓
↑	↑	↑	↓N	Fibrinógeno ↓N
N	N	N	N	FXIII ↓

TP: Tiempo de protrombina, TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado, TT: Tiempo de trombina, Fg: Fibrinogeno.
↑: alargado, ↓: disminuido, N: normal.

Figura 19.4
Pruebas de laboratorio

	grave	moderado	leve
Factor II, V, VII, X, XI, V+VIII	Menos del 1 %	Entre 1 y 10 %	Mas del 10 %
Factor XIII	Menos del 5 %	Entre 5 y 10 %	Mas del 10 %
Fibrinógeno	Menos de 0.1 g/l	Entre 0.1 y 0.5 g/l	Mas de 0.5 g/l

Figura 19.5
Fenotipo biológico

Deficiencia	Cromosoma
Fg	4
FII	11
FV	1
FV+FVIII	LMAN1:18 MCFD2:2
FVII	13
FX	13
FXI	4
FXIII	A subunidad: 6 B subunidad: 1

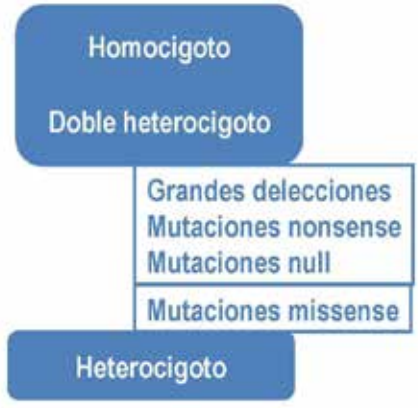


Figura 19.6
Genotipo

Fenotipo biológico	Fenotipo clínico	Genotipo
déficit grave	++/+ + +	homocigoto doble heterocigoto
déficit leve/moderado	-/+/+ +	heterocigoto

Figura 19.7
Correlación fenotipo-genotipo

	Fg	FII	FV	FV+VIII	FVII	FX	FXI	FXIII
Epistaxis	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
Menorragias	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	++
GI	++	++	++	-	++	+++	++	++
Hematuria	-	+	-	-	+	++	-	++
Articular	+++	+++	+	+	++	+++	+++	+++
Muscular	+++	+++	++	++	++	+++	+	++
Umbilical	+++	++	-	-	+	+++	-	+++
SNC	++	+	+	-	++	++	-	+++

+++ frecuente, en más del 30 % de los pacientes
++ ocasional, en más del 10-30 % de los pacientes
+ infrecuente, en más del 1-10 % de los pacientes
- ausente

Figura 19.8
Frecuencia de las manifestaciones hemorrágicas

Concentrado del factor deficitario: Fg, FVII, FX, FXI, FXIII
Concentrado del complejo protrombínico (CCP)
Crioprecipitado
Plasma Fresco Congelado (PFC)
Fármacos antifibrinolíticos
Hemostáticos tópicos

Figura 19.9
Tratamiento hemostático disponible

Concentrado plasmático de fibrinógeno
Riastap (CSL Behring)
Concentrado plasmático de Factor VII
Factor VII (Baxter-BioSceince)
Concentrado recombinante de Factor VII
NovoSeven (NovoNordisk)
Concentrado plasmático de Factor X
Factor X P Behring (CSL Behring)
Concentrado plasmático de Factor XI
Hemoleven (LFB) Factor XI (BPL)
Concentrado plasmático de Factor XIII
Fibrogammin P (CSL Behring)

Concentrado del complejo protrombínico: CCP
Prothromplex-T (Baxter-BioSceince) Beriplex P/N (CSL Behring) Octaplex (Octapharma)

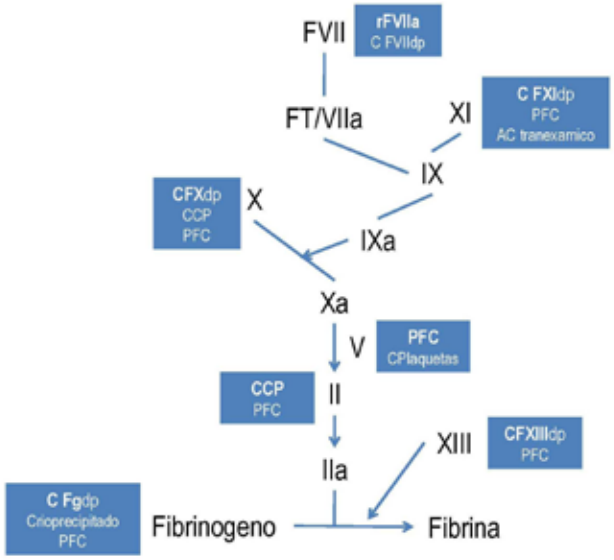
Figura 19.10
Concentrados disponibles.

Beneficios	Riesgos
Parar la hemorragia Mantener la hemostasia	Sobrecarga de volumen Reacciones alérgicas Transmisión infecciosa Trombosis Inhibidores

Figura 19.11
Beneficios y riesgos de los hemoderivados

Factor deficitario	Nivel hemostático	Vida media plasmática
Fibrinógeno	50 mg /dl	3-4 d
II	20-30 %	3-4 d
V	15-20 %	36 h
VII	15-20 %	4-6 h
X	15-20 %	40-60 h
XI	15-20 %	40-70 h
XIII	2-5 %	11-14 d
V+VIII	15-20 %	36 h para FV y 10 h Para FVIII
FvitK-dep	15-20 %	Ver factor correspondiente

Figura 19.12
Niveles mínimos hemostáticos.



Concentrado(FVII, FX, FXI, FXIII, CFg) dp: derivado plasmatico. **rFVII**: recombinante. **PFC**: plasma fresco congelado. **CCP**: concentrado del complejo protrombinico.

Figura 19.13
Algoritmo terapéutico

Déficit	Concentrado	CCP	PFC	Crioprecipitado	Intervalo de administración
Fg	DI 30-50 mg/kg DM 20-30 mg/kg		15-20 ml/kg	1U/10kg	48 horas
FII		DI 20-30 U/kg DM 5-10 U/kg	15-20 ml/kg 5-10 ml/kg		2-3 dias
FV			DI 15-20 ml/kg DM 5-10 ml/kg		12-24 horas
FVII	DI rFVIIa 20-30 µg/kg DM 10-20 µg/kg FVIIdp 30-40 U/kg				4-6 horas 6-12 horas
FX	DI 10-20 UI/kg DM 10-15 UI/kg	20-30 UI/kg 10-15 UI/kg	15-20 ml/kg 5-10 ml/kg		24-48 horas
FXI	DI 20-30 UI/kg DM 15-20UI/kg		DI 15-20 ml/kg DM 3-6 ml/kg		24-48 horas
FXIII	DI 20-50 UI/kg DM 10-20 UI/kg		DI 15-20 ml/kg DM 2-3 ml/kg	1U/10kg	Monitorización Profilaxis: 4-6 semanas
FV+VIII	FVIII 10-20 U/kg		DI 15-20 ml/kg DM 5-10 ml/kg		12-24 horas
FvitK-dep		20 UI/kg	15 ml/kg		monitorización

MONITORIZACIÓN PERIÓDICA

CCP: concentrado del complejo protrombinico. **PFC**: plasma fresco congelado. **rFVIIa**: recombinante. **FVIIpd**: derivado plasmático. **DI**: Dosis inicial. **DM**: Dosis de mantenimiento.

Figura 19.14
Dosis terapéuticas e intervalos de administración

ARTÍCULOS RECOMENDADOS

1. Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM. Rare Bleeding Disorder Regystry: deficiencias of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinigenemias. J Thromb Haemost 2004; 2: 248-56.
2. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA et al. The rare coagulation disorders - review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. Haemophilia 2004; 10:593.
3. European network of rare bleeding disorders. EN-RBD. www.rbdd.org
4. Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, et al. Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. Blood 2012; 119:5111.
5. Keeling D, Tait C, Makris M. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders: A United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation (UKHCDO). Haemophilia 2008; 14: 671-84.
6. Koerper MA, Frick N, Kessler CM. MASAC Consensus Conference: Impediments to conducting clinical research in person with Haemophilia, von Willebrand's disease and rare bleeding disorders. Haemophilia 2012; AOP: 10.1111/hae.12035.
7. Mahmoodi M, Peyvandy F, Agrasiabi A et al Bleeding symptoms in heterozygous carriers of inherited coagulation disorders in southern Iran. Blood Coagul Fibrinolysis 2011; 22[5]: 396-401.
8. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Rare (recessively inherited) coagulation disorders. Aug 2012. www.uptodate.com
9. Peyvandy F, Jayandharan G, Chandy M et al. Genetic diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders.. Haemophilia 2006; 12 (Suppl 3): 82-9.
10. Peyvandy F. Epidemiology and management of rare bleeding disorders. Haemophilia 2012; 18(1):2-3.
11. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M. et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: result from the European Network of Rare Bleeding Disorders. J Thromb Haemost 2012; 10:615-621.
12. Peyvandy F, Bolton-Maggs PH, Batorova A et al. Rare bleeding disorders. Haemophilia 2012; 18(14):148-53.
13. Peyvandy F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. J Thromb Haemost 2012; 10(9):1938-43.
14. http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Statistics/2008
15. Sedano C, Prieto M, Zubizarreta A. Tratamiento de otras coagulopatías congénitas menos frecuentes. En Guía Práctica de Coagulopatias Congénitas. Batlle Forondona J, Rocha Hernando E, coordinadores. Accion Medica 2001.

ÍNDICES

ÍNDICE ANALÍTICO

A

Abscesos, 142

Accesos
- vasculares, 107
- venoso (s)
  - central, dispositivos, 109
  - tipos, 107

Acetato de desmopresina, 249

Acido araquidónico, vía metabólica, 4

Activador
- tisular de plasminógeno, 7, 21
- uroquinasa, 7

ADP, 4

Afibrinogenemia, 274

Agentes baipás, 77

Agonistas plaquetarios, 4

Agregación plaquetaria
- estudios, 16
- inducida por ristocetina, 18

AINES, 86

Alargamientos tendinosos, 140

Alfa2-antiplasmina, 7, 21

Aloanticuerpos, 250

Analizador de la función plaquetaria, 15

Articulaciones diana, 36

Artritis
- reumatoide, 37
- séptica, 142

Artrocentesis, 139

Artrodesis, 140

Artropatía hemofílica, 36, 37, 135, 149
- ecografía, 152, 153
- radiología simple, 150
- resonancia mágnetica, 152, 153

Artrosis, 174

Artrotomía, 142

C

Células
- anucleadas, 4
- endoteliales, 3

Centro de tratamiento de hemofilia, 202

Cirugía, 73, 125
- ortopédica, 135, 138
- recomendaciones, 74

Citocinas, 38

Citometría de flujo, 16

Coagulación, 5

Coagulopatías poco frecuentes, 269
- estudio genético, 272
- manifestaciones clínicas, 273
- pruebas diagnósticas, 271
- sospecha diagnóstica, 270
- tratamiento, 275

Colágeno, 3

Complejo (s)
FT-FVIIa, 6
FVIII-FvW, 4
protrombínico, 276
serin proteasa, 5
COX-2, 86, 101

D

DDAVP, 98, 249
Deporte, 187
beneficios, 190
recomendaciones, 190
Desbridamiento articular artroscópico, 139
Destrucción articular, 38
Determinación del sexo fetal, 202
Diátesis hemorrágica, 246
Dímero D, 21
Dispositivos de acceso venoso central, 107

E

Ecografía, 152, 153
Ejercicio físico, 187
beneficios, 190
recomendaciones, 190
Embarazo, 202
Endotelio vascular, 3
Enfermedad
articular, 35
de von Willebrand, 17, 218, 245
clasificación, 248
diagnóstico, 246
embarazo y parto, 222
tratamiento, 249
Estudios
de agregación plaquetaria, 16
funcionales de las plaquetas, 16
Eventos procoagulantes, 4

F

Factor (es)
de coagulación, 4
dosificación, 20
FIX, 6
FIXa, 4
FV, 4
FVa, 6
FVII, 4
FVIII, 247
FXa, 4
FXI, 4
hemostáticos, 73
de necrosis tisular, 38
tisular, 5
inhibidor, 6
von Willebrand, 3, 4
aspectos moleculares, 249
biosíntesis, 246
determinación
del antígeno, 17
del contenido plaquetario, 18
plasmático unido a plaquetas, 18
estructura, 246
funciones biológicas, 246
proteólisis, 18
Fascitomías, 141
Fenómenos trombóticos, 3
Fibrinógeno, niveles, 19
Fibrinólisis, 13
métodos para la valoración, 20

Fibrinopéptidos, 6

Fibronectina, 3

Fijadores externos de extensión progresiva, 141

Fisioterapia, 187, 188

Fístulas arterio-venosas, 107, 112

Función plaquetaria, 15

Fusión articular, 140

G

Glicoproteína, 4

GPIb-V-IX, 4

GPIIb/IIIa, 4

GPIIb/IIIb, 4

H

Hemartros, 173

Hemartrosis, 35, 135
- aguda, 36, 40
- espontáneas, 36
- tratamiento, 40

Hematoma (s)
- de iliopsas, 56
- infectados, drenaje, 142
- intramural de la pared intestinal, 88
- intramusculares, 154
- musculares, 53
  - diagnóstico, 54
  - etiología, 54
  - tratamiento, 55
- profundos, 175
- retrofaríngeo, 89
- superficiales, 175

Hematuria, 84

Hemofilia,
- A, 97
- adquirida, 231
  - cuadro clínico, 234
  - diagnóstico, 234
  - etiopatogenia, 233
  - factores pronóstico, 238
  - morbimortalidad, 238
  - recaídas, 238
  - tratamiento, 236
    - erradicador, 237
    - hemostático, 236
- B, 97
- cirugía orteopédica, 138
- fracturas, 142
- Inhibidores, 121
- lesiones frecuentes, 173
- modalidades terapéuticas, 98
- mujer, 217
- rehabilitación, 167
- técnicas de imagen, 149
- tratamiento (s)
  - adyuvantes, 101
  - a demanda, 98
  - domiciliario, 101
  - profiláctico, 100

Hemorragia (s)
- articulares, 36, 135
- de la cavidad oral, 87
- cerebral, 63
  - factores de riesgo, 64
  - formas de presentación, 66
  - frecuencia de aparición, 63
  - profilaxis, 65
  - tratamiento, 65,
    - en pacientes hemofílicos, 66, 67
- gastrointestinales, 85
  - del tracto superior, 86

manifestaciones inusuales, 88
mucocutáneas, 275
tratamiento, 124

Hemostasia, 3
fase preanalítica, 15
primaria, 4, 13
métodos para la valoración, 14
pruebas globales, 22
secundaria, 13
métodos para la valoración, 19

I

Inducción de inmunotolerancia, 107

Inhibidor (es), 121
activadores del plasminógeno, 7
alfa2-antiplasmina, 7, 21
cirugía, 125
diagnóstico, 122
factores de riesgo, 121
plaquetarios, 4
profilaxis, 124
tratamiento, 123

Inmunodeficiencia humana, 64

Interleucinas, 38

M

Matriz subendotelial, 3

Membrana subendotelial, 3

Menorragia, 218
diagnóstico, 220
etiología, 219
en portadoras de hemofilia, 221
tratamiento, 220

Método
Bethesda, 20
de Born, 16
valoración de fibrinólisis, 20

Movilidad articular, 170

N

Neonato, 201
diagnóstico de hemofilia, 203
pruebas metabólicas, 203

Neurólisis del nervio cubital en el codo, 141

O

Ortesis, 136

Osteotomías de alineación, 139

Óxido nítrico, 4

P

Parto,
monitorizaciones fetales, 203
vía, 202

Patrón multimérico, 18

Plaquetas, 3
circulantes, 4
estudios funcionales, 16
recuento, 16, 17

Plasma
fresco congelado, 276
pobre en plaquetas, 16

Plasmina, 7

Plasminógeno
activador tisular, 7, 21
determinación, 21
Portadoras de hemofilia
embarazo y parto, 221
menorragias, 221
Procesos hemostáticos, 13
Profilaxis tromboembólica, 77
Prostaciclina, 4
Proteína
C activa, 6
S, 6
Prótesis articulares, 140
Protocolo total de Malmö, 100
Pruebas
de cribado, 17
globales de la hemostasia, 22
metabólicas en neonato, 203
Pseudotumor hemofílico, 56, 155
extirpación quirúrgica, 141
tratamiento, 57
percutáneo, 141
Punción articular, 139

R

Radiología simple, 150
Receptor GPVI, 4
Recorrido articular comprometido, 175
Régimen
canadiense, 100
de Utrech, 100
Rehabilitación,
evaluación
clínica, 169
radiológica, 172
papel en la infancia, 169
Reptilase, tiempo, 19
Resonancia magnética, 37, 152, 153
Revestimiento endotelial, 3
Ristocetina, 17

S

Sangrado (s)
hepático, 88
en otras localizaciones, 83
técnicas de imagen, 204
Score
de Gilbert, 169
de Petterson, 172
Sinovectomía (s), 136
quirúrgicas, 139
Sinoviocitos, 38
Sinoviortesis, 135
química, 136
radiactiva en hemofilia, 136
Sinovitis, 38
crónica, 174
hemofílica, 38
hipertrófica, 38
Sistema fibrinolítico, 7
Subendotelio, 3

T

TAC, 57
TAFI, 6
Taquifilaxia, 98
Test
de detección de inhibidores, 20
de ruptura, 171
TGT, 22
Tiempo
de obturación, 15
de protrombina, 19, 220
reptilase, 19
trombina, 19
tromboplastina parcial activada, 220
Trofismo muscular, 170
Trombina, 4
tiempo, 19
Tromboelastografía, 22
Trombosis, 112
TTPa, 17, 19
Turbidimetría, 16

U

Úlcera péptica, 85

V

Vacunación, 204
Venas periféricas, 108
Vitamina K
administración, 203
dependiente, 5
Volumen articular, 170

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AH: Artropatía hemofílica

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

AR: Artritis reumatoide

CAT: *Calibrated automated thrombin generation*

CCP: Complejo protrombinico

CCPa: Concentrado de complejo protrombínico activado

CMF: Citometría de flujo

CT: *Closure time*

CT: Tiempo de obturación

DAVC: Dispositivos de acceso venoso central

EACA: Ácido epsilon-aminocaproico

EACH2: *European Acquired Haemophilia Registry*

ELISA: Enzimoinmunoensayo

EVA: Escala Analógica Visual

EvW: Enfermedad de von Willebrand

FAV: Fístulas arteriovenosa

FEIBA: Factor *Eight inhibitor bypassing activity*®

FT: Factor tisular

FVIII: C: Factor VIII coagulante

FvW: Factor von Willebrand

FvW:FVIIIB: Capacidad del FvW de unirse al FVIII

FvW:Ag: Antígeno del factor de von Willebrand

FvW:CB: Capacidad del FvW de unirse al colágeno

FvW:RCo: Cofactor de la ristocetina del factor de von Willebrand

GPs: Glicoproteínas

HC: Hemorragias cerebrales

HEC: Hemorragia extracraneal

HGI: Hemorragia gastrointestinal

HIC: Hemorragia intracraneal

HJHS 2.1: *Hemophilia Joint Health Score* 2.1

HK: Déficits de FFitzgerald

IBP: Inhibidores de la bomba de protones

IL: Interleucinas

ITI: Inducción de inmunotolerancia

KDa: Kilodaltons

LTA: *Light transmittance aggregometry*

mBq: Megabecquerels

PAI-1: Inhibidor de tipo 1 del activador tisular del plasminógeno

PCA: Proteína C active

PDFs: Productos de degradación del fibrinógeno solubles

PFA-100®:*Platelet function analyzer*

PFC: Crioprecipitado o plasma fresco congelado

PG: Pruebas globales

RIPA: Agregación plaquetaria inducida por ristocetina

Plg: Plasminógeno

PPP: Plasma pobre en plaquetas

RBDs: *Rare Bleeding Disorders*

RICDs: *Inherited Coagulation Disorders*

PK: Déficits de FXII, FFletcher

PRP: Plasma rico en plaquetas

RM: Resonancia magnétic

ROM: Recorrido articular comprometido

RX: Radiología simple

SK: Estreptocinasa

TAFI: *Thrombin activable fibronolysis inhibitor*

TAFI: Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina

TC: Tomografía axial cumputarizada

TEG: Tromboelastografía

TFPI: Inhibidor de la vía del factor tisular

TNF-α: Factor de necrosis tisular alfa

TP: Tiempo de protrombina

t-PA: Activador tisular del plasminógeno funcional

TR: Tiempo de reptilase

TT: Tiempo de trombina

TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado

TVP: Trombosis venosa profunda

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

WFH: Federación Mundial de Hemofilia

Las imágenes del Atlas, podrán descargarse en

www.cursoatlasdehemofilia.com

entrando con la palabra Baxter.